



## CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

### Mioclónías por daptomicina: Descripción de un caso

#### Daptomycin associated myoclonus: A case report

Mariano José Scolari<sup>1</sup>, Débora Pellegrini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## Autor para correspondencia

Mariano José Scolari  
Perdriel, 74  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
(C1280AEB). Argentina.

Correo electrónico:  
marianojscolari@gmail.com

Recibido el 3 de agosto de 2021;  
aceptado el 4 de octubre de 2021.  
Early Access date (11/21/2021).  
DOI: 10.7399/fh.11799

### Cómo citar este trabajo

Scolari MJ, Pellegrini D. Mioclónías por daptomicina: Descripción de un caso. Farm Hosp. 2022;46(1):40-2.

## Introducción

La daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico, descubierto en 1986, a partir del *Streptomyces roseosporus* con actividad bactericida<sup>1</sup>. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la endocarditis infecciosa del lado derecho e infecciones de piel causadas por patógenos grampositivos, incluyendo el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina<sup>2,3</sup>.

Habitualmente la tolerancia a la daptomicina es aceptable, siendo sus efectos adversos más frecuentes la elevación de la creatina-fosfoquinasa (CPK), mialgias, rabdomiólisis y síntomas digestivos<sup>3</sup>. Sin embargo, la evidencia sobre neurotoxicidad asociada al uso de daptomicina es escasa.

En el presente artículo se describe el caso de un paciente varón que presentó mioclónías en reposo asociadas a la administración de daptomicina.

## Descripción del caso

Varón de 80 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 insulinodependiente con múltiples daños de órganos blancos (cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica y oftalmoplejía del tercer par derecho), fibrilación auricular, adenocarcinoma de próstata controlado con hormonoterapia y marcapasos definitivo tipo ventricular (VVI) por enfermedad del nodo sinusal. Sin alergias ni intolerancias conocidas a medicamentos. Su medicación habitual consistía en pantoprazol, rivaroxabán, cilostazol, ácido tióctico, amlodipino, melatonina, ezetimiba, fenofibrato, tamsulosina e insulina detemir.

Ingresó en nuestra institución por neumonía grave por coronavirus (COVID-19) con necesidad de manejo en la unidad de cuidados intensivos, sin requerimiento de asistencia respiratoria mecánica. Posteriormente,

evolucionó con síndrome febril prolongado sin aislamientos de gérmenes en los estudios microbiológicos. Este cuadro fue interpretado como neumonía intrahospitalaria, por lo que se realizó tratamiento con vancomicina y meropenem durante 7 días. Por persistencia de los registros febriles, al finalizar el esquema antibiótico y habiendo descartado otras causas de hipertermia, el día 41 desde el ingreso se realizó un ecocardiograma transesofágico, que evidenció la presencia de vegetación de 3 mm de longitud en la válvula aórtica. Ante el diagnóstico de endocarditis infecciosa de válvula aórtica nativa sin aislamiento de germen, se inició tratamiento empírico con cefepima 2 g cada 8 horas y vancomicina 1 g cada 12 horas. Debido a la necesidad de tratamiento antibiótico endovenoso prolongado con cobertura empírica para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en un paciente con nefropatía crónica, se decidió reemplazar la vancomicina por daptomicina 10 mg/kg/24 h (dosis = 900 mg/24 h). Al sexto día de recibirla, el paciente presentó mioclónías en reposo en los miembros superiores. Frente a este cuadro, se descartaron causas metabólicas a través de estudios de laboratorio (Tabla 1). Asimismo, se realizó un análisis de los fármacos concomitantes en búsqueda de otro medicamento que pudiera explicar el fenómeno en estudio, con resultado negativo (Tabla 2). Ante la sospecha de neurotoxicidad por daptomicina, se rotó este antibiótico nuevamente a vancomicina, con remisión del temblor. El paciente evolucionó con deterioro progresivo de la función renal y farmacodermia en los miembros superiores, inferiores y en el dorso en el contexto de niveles plasmáticos supratrapéuticos de vancomicina (26,3 µg/ml). Por este motivo, se suspendió, una vez más, la vancomicina, y tras 5 días se decidió reiniciar daptomicina a 8 mg/kg/24 h (dosis = 720 mg/24 h). Después de la primera infusión, el paciente presentó nuevamente mioclónías en los miembros

## PALABRAS CLAVE

Daptomicina; Neurotoxicidad; Mioclónías;  
Reacción adversa a medicamentos; Caso clínico.

## KEYWORDS

Daptomycin; Neurotoxicity syndromes; Myoclonus;  
Drug-related side effects and adverse reactions; Case reports.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

superiores e inferiores, que posteriormente se generalizaron. Al examen físico se encontraba despierto y orientado en las tres esferas. Sus reflejos osteotendinosos, pares craneales y fuerza estaban conservados. Los movimientos involuntarios persistían por las noches, dificultando el sueño. Se

realizaron electroencefalogramas seriados que no presentaron alteraciones significativas, interpretándose como asterixis secundaria a daptomicina. Se suspendió dicho fármaco, con mejoría paulatina del cuadro clínico en la siguiente semana. Durante los períodos en los cuales el paciente recibió daptomicina se monitorizaron los valores de CPK, los cuales se mantuvieron siempre dentro del rango normal. Tras lo sucedido, el paciente completó 4 semanas de tratamiento antibiótico endovenoso con linezolid y cefepima. Dada la fragilidad del paciente y sus preferencias, se optó por no realizar el recambio del marcapasos y continuar con antibioticoterapia supresiva crónica con ciprofloxacino 500 mg/12 h más minociclina 100 mg/12 h por vía oral. El análisis de causalidad por algoritmo de Naranjo<sup>4</sup> arrojó un valor de 8 para la reacción a daptomicina y de 7 para la correspondiente a vancomicina. Estos valores corresponden a una causalidad probable entre la exposición y las respectivas reacciones observadas para cada fármaco. Se notificaron ambos efectos adversos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Previamente a la realización del presente manuscrito se solicitó al paciente consentimiento informado por escrito.

## Discusión

La daptomicina es un antibiótico eficaz en infecciones causadas por cocos grampositivos y generalmente es bien tolerado, aun en pacientes con comorbilidad y tratamientos prolongados<sup>2,5</sup>. Su efecto adverso más frecuente es la miotoxicidad, caracterizada por un incremento de la CPK, que en algunos casos se traduce en mialgias y rhabdomiólisis, requiriendo la suspensión del fármaco<sup>5,6</sup>. Otras reacciones adversas reportadas con menor frecuencia incluyen intolerancia digestiva, reacciones alérgicas, eosinofilia y neumonía eosinofílica<sup>5,7</sup>. Si bien existen casos de insuficiencia renal asociada al uso de daptomicina<sup>5,7</sup>, se ha resaltado su seguridad en pacientes con diverso grado de nefropatía preexistente<sup>8</sup>.

Tras haber realizado una búsqueda bibliográfica en Medline (palabras clave: *daptomycin, neurotoxicity, myoclonus, adverse reactions*), los datos de neurotoxicidad por daptomicina encontrados consisten en un caso de parálisis del nervio ciático poplíteo<sup>9</sup> y una paciente con síndrome de encefalopatía posterior reversible<sup>10</sup>. En semejanza con nuestro paciente, en estos casos los efectos adversos cursaron con valores normales de CPK. Sin embargo, en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud de eventos adversos atribuibles a medicamentos (VigiAccess®, disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>) se encuentran 574 casos registrados de efectos adversos a nivel del sistema nervioso. Entre ellos, a nivel central, podemos mencionar mareos (8,4%), cefalea (8,2%), convulsiones (8,0%) y alteraciones del estado de consciencia (8,7%).

**Tabla 1.** Estudios de laboratorio realizados tras la mioclonía posiblemente asociada a daptomicina

Parámetro (unidades)	Valores normales	Resultado
Hematocrito (%)	40-50	27
Hemoglobina (g/dl)	13-17	8,6
Recuento leucocitario (/ $\mu$ l)	4.000-10.000	8.300
Recuento plaquetario (/ $\mu$ l)	150.000-410.000	259.000
Natremia (mEq/l)	136-145	134
Calcemia (mEq/l)	3,6-5,1	3,6
Uremia (mg/dl)	18-55	45
Creatininemia (mg/dl)	0,73-1,18	1,19
Albuminemia (g/dl)	3,2-4,6	2,7
Calcemia (mg/dl)	8,8-10,0	8,5
Calcemia corregida por albuminemia (mg/dl)		9,5
Magnesemia (mg/dl)	1,6-2,6	1,6
Aspartato aminotransferasa (UI/l)	5-34	14
Alanina aminotransferasa (UI/l)	< 50	11
Fosfatasa alcalina (UI/l)	50-150	73
Bilirrubina total (mg/dl)	0,5-1,2	0,6
Glucemia (mg/dl)	55-100	112
Amonio plasmático ( $\mu$ g/dl)	31-123	36
Creatina-fosfocinasa (UI/l)	30-200	9
Tirotrófina (mUI/l)	0,35-4,93	0,53
T4 libre (pmol/l)	9,0-19,0	12,1
Vitamina B <sub>12</sub> (ng/ml)	> 30	> 2.000

**Tabla 2.** Descripción del perfil de interacciones farmacológicas extraído de la prescripción médica de nuestro paciente, según dos plataformas online (Lexicomp® y Medscape®). Nótese que ninguna de las interacciones detectadas explicaría la mioclonía observada. Medicamentos evaluados: daptomicina, cefepima, pantoprazol, rivaroxabán, cilostazol, ácido tióctico, amlodipino, melatonina, ezetimiba, fenofibrato, tamsulosina e insulina detemir

Interacción detectada	Recomendación Lexicomp®	Recomendación Medscape®	Descripción
Amlodipino-melatonina	Monitorizar terapia	No detectada	Disminución del efecto antihipertensivo del amlodipino
Amlodipino-tamsulosina	Monitorizar terapia	No detectada	Aumento de los efectos hipotensores de ambos fármacos
Ezetimiba-fenofibrato	Monitorizar terapia	Menor. Significancia desconocida	Aumento de la toxicidad y de los niveles séricos de ezetimiba
Fenofibrato-insulina detemir	No detectada	Monitorizar terapia	Aumento de los efectos de la insulina
Melatonina-rivaroxabán	No detectada	Monitorizar terapia	Aumento del efecto anticoagulante de rivaroxabán
Melatonina-cilostazol	No detectada	Monitorizar terapia	Aumento del efecto antiagregante de cilostazol
Pantoprazol-cilostazol	No detectada	Monitorizar terapia	Aumento de la toxicidad de cilostazol
Rivaroxabán-cilostazol	Monitorizar terapia	Monitorizar terapia	Potenciación del efecto anticoagulante de rivaroxabán

Desconocemos el mecanismo fisiopatológico que puede subyacer al temblor. Ante su aparición descartamos las posibles causas metabólicas que pudieran dar explicación al mismo, como encefalopatía hepática, uremia, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipertiroidismo y déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Del mismo modo, el paciente no había recibido otros fármacos que pudieran causar dicha manifestación. La reproducción del cuadro al reintroducir el fármaco fortaleció la sospecha.

Aunque la nefropatía preexistente de nuestro paciente podría haberse comportado como un factor predisponente para lo observado en el presente caso, lo descrito por Azanza y Quetglas<sup>8</sup> sugeriría que la probabilidad de que esto haya ocurrido sería baja.

Si bien no hemos encontrado publicaciones de mioclonías por daptomicina, creemos que nuestro caso podría no ser el primero que lo presenta.

En VigiAccess<sup>®</sup> existen 162 reportes asociados a movimientos anormales hasta la fecha. Este hecho resalta la importancia y necesidad del ejercicio de la farmacovigilancia para favorecer la seguridad en la atención y la construcción del perfil de seguridad real de los medicamentos empleados de manera global.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de interés

Sin conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):371-82. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010
2. Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, Cabell C, Hoen B, Miró J, *et al*. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):498-503. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.07.015
3. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1673-81. DOI: 10.1086/420818
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al*. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45. DOI: 10.1038/clpt.1981.154
5. Durante-Mangoni E, Andini R, Parrella A, Mattucci I, Cavezza G, Senese A, *et al*. Safety of treatment with high-dose daptomycin in 102 patients with infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(1):61-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.04.022
6. Seaton RA, Menichetti F, Dalekos G, Beiras-Fernández A, Nacinovich F, Pathan R, *et al*. Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin<sup>®</sup> Outcomes Registry and Experience. *Adv Ther*. 2015;32(12):1192-205. DOI: 10.1007/s12325-015-0267-4
7. Higashi Y, Nakamura S, Tsuji Y, Ogami C, Matsumoto K, Kawago K, *et al*. Daptomycin-induced Eosinophilic Pneumonia and a Review of the Published Literature. *Intern Med*. 2018;15;57(2):253-8. DOI: 10.2169/internalmedicine.9010-17
8. Azanza J, Quetglas E. Seguridad de daptomicina en pacientes con insuficiencia renal. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(Supl3):S55-9. DOI: 10.1016/S0025-7753(10)70041-5
9. Villaverde Piñeiro L, Robuñal Rey R, García Sabina A, Monte Secades R, García Pais MJ. Paralysis of the external popliteal sciatic nerve associated with daptomycin administration. *J Clin Pharm Ther*. 2018;43(4):578-80. DOI: 10.1111/jcpt.12666
10. Bitar De Zayas-Enríquez A, Soper C. Daptomycin-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Case Rep Neurol Med*. 2019;8756932:1-4. DOI: 10.1155/2019/8756932