

## Revisión

# Daptomicina: revitalizando un antiguo fármaco ante la necesidad de nuevos agentes activos frente a bacterias grampositivas multirresistentes

V. Hernández Martí<sup>1</sup>, E. Romá Sánchez<sup>1</sup>, M. Salavert Lletí<sup>2</sup>, V. Bosó Ribelles<sup>1</sup> y J.L. Poveda Andrés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia y <sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas,  
Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

### RESUMEN

*El desarrollo de mecanismos de resistencia por parte de muchas bacterias grampositivas causantes de infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, así como de sepsis y bacteriemias, ha hecho necesarias la búsqueda y la investigación de nuevos fármacos con el fin de ampliar, o al menos recuperar, las posibilidades de tratamiento. La daptomicina es un antibiótico con estructura de lipopéptido cíclico, activo exclusivamente sobre bacterias grampositivas. Su particular mecanismo de acción hace que presente una baja tasa de resistencias primarias. Puede ser bactericida y de forma muy rápida. Además de su eficacia, demostrada en ensayos clínicos, cabe destacar su actividad sobre distintos grampositivos en diferentes modelos experimentales. La ausencia de nefrotoxicidad lo sitúa en una posición ventajosa frente a otros antibióticos con espectro antibacteriano similar. Por éstas y otras cualidades, la daptomicina supone una buena alternativa a otros fármacos empleados en infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, y en bacteriemias, por grampositivos.*

**Palabras clave:** Daptomicina - Grampositivo - Multirresistencia - Infección de piel y partes blandas

## ***Daptomycin: revitalizing a former drug due to the need of new active agents against grampositive multiresistant bacterias***

### SUMMARY

*The development of mechanisms of resistance of many Gram-positive bacterial strains that cause complicated skin and soft tissue infections, as well as sepsis and bacteremia, has necessitated the search for new drugs that will improve treatment strategies. Daptomycin is a cyclic lipopeptide antibacterial that was launched for the treatment of complicated skin and soft tissue infections caused by Gram-positive organisms. The drug's mechanism of action is different from that of any other antibiotic. It binds to bacterial membranes and causes a rapid depolarization of membrane potential. This loss of membrane potential causes inhibition of protein, DNA and RNA synthesis, which results in bacterial cell death. The in vitro spectrum of activity of daptomycin encompasses most clinically relevant aerobic Gram-positive pathogenic bacteria. Compared to other antibiotics with a similar antibacterial spectrum, daptomycin does not cause nephrotoxicity. Taking these and other characteristics into consideration, daptomycin appears to be a good alternative to other drugs used in the treatment of complicated skin and soft tissue infections and in Gram-positive bacteremia infections.*

**Key words:** Daptomycin - Gram-positive - Multiresistant - Skin and soft tissue infection

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se está registrando un incremento en la resistencia que determinados microorganismos patógenos presentan a los antimicrobianos, en especial los grampositivos como estafilococos, estreptococos y enterococos. Se puede considerar un problema de salud pública que afecta tanto a los países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo. En la actualidad, un 95% de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en Estados Unidos son resistentes a la penicilina, y más de un 50% lo son a la meticilina. La resistencia de los enterococos a la vancomicina depende de la especie, siendo para *Enterococcus faecalis* del 3% y para *Enterococcus faecium* del 50%, y posiblemente constituye la resistencia más preocupante, al menos en otras latitudes. También podría destacarse la presentada por *Streptococcus pneumoniae* a las penicilinas, las cefalosporinas, los macrólidos e incluso a las quinolonas. Los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) informan de que más de un 70% de las cepas nosocomiales son resistentes al menos a alguno de los fármacos empleados para combatir a *S. aureus* y *Enterococcus* spp. resistentes a la vancomicina (SARV y ERV, respectivamente) (1-3). Se puede afirmar que la aparición de estas resistencias se debe a la presión selectiva ejercida sobre los microorganismos, consecuencia del uso continuado de los antimicrobianos. El desarrollo de resistencia en los grampositivos comienza habitualmente en las unidades de cuidados intensivos, donde se producen con mayor facilidad infecciones cruzadas.

Entre las infecciones más comunes ocasionadas por microorganismos grampositivos cabe citar las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas, la neumonía, la osteomielitis, la endocarditis y la meningitis, estas dos últimas consideradas como más graves (1-3).

La daptomicina es el primer fármaco con estructura de lipopéptido cíclico que se caracteriza por presentar actividad frente a la mayoría de los patógenos grampositivos, incluyendo ERV y *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM). Cabe destacar su eficacia en las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas, así como en las bacteriemias (con o sin endocarditis), tal como demuestran los ensayos clínicos (4-6). Posee un mecanismo de acción único: tras su inserción en la membrana plasmática bacteriana se produce la rápida destrucción del potencial iónico de ésta, lo que conduce a la muerte celular. Esta rápida actividad bactericida hace de este fármaco un antibiótico atractivo para las infecciones graves por grampositivos (1-3, 7).

## ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Estructuralmente se trata de un lipopéptido macrocíclico originado a partir de cultivos de *Streptomyces roseosporus*. Está formado por 13 aminoácidos, de los cuales diez forman parte del ciclo y los tres restantes constituyen una pequeña cadena peptídica lateral (Fig. 1). Igualmente, presenta un resto de *N*-decanoilo (ácido graso) ligado al grupo amino del triptófano, último aminoácido de la cadena lateral. Esta cadena de ácido graso es determinante pa-

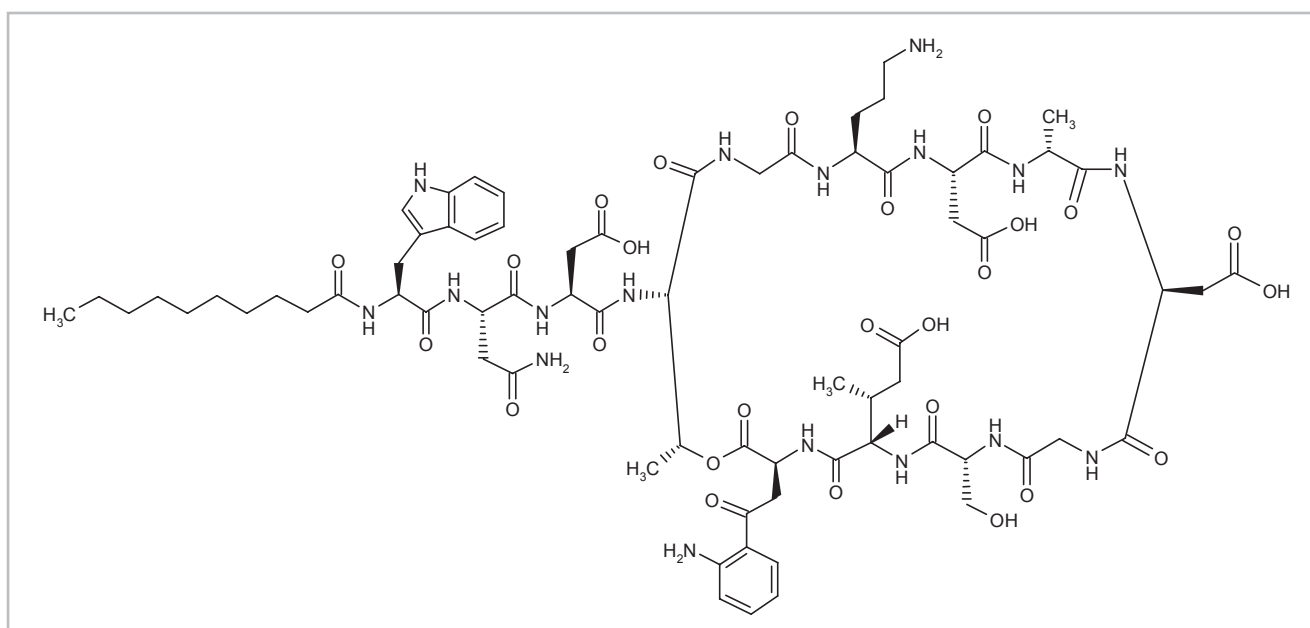


Figura 1. Estructura de la daptomicina.

ra la actividad antibacteriana, ya que sin ella la estructura peptídica carece de actividad. La daptomicina actúa como una molécula anfipática, insertándose directamente dentro de la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas, tanto aerobias como anaerobias, mediante un proceso que es dependiente de la concentración de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) (Fig. 2). Como consecuencia de ello se produce una rápida despolarización de la membrana bacteriana y la salida al exterior de una corriente de iones potasio ( $\text{K}^+$ ). Estos cambios determinan una rápida detención de los procesos de síntesis proteica y de ácidos nucleicos (DNA y RNA), que provoca la muerte de la bacteria (8). A todo este proceso se le denomina modelo de “intoxicación” en cuatro pasos, que brevemente resumido implicaría:

- 1) La inserción y la fijación de la daptomicina en las moléculas de fosfatidilglicerol de la membrana plasmática bacteriana, debido al cambio conformacional amplificado por los iones  $\text{Ca}^{2+}$ .
- 2) La oligomerización y la formación de micelios.
- 3) La distorsión de la citada membrana, dando lugar al escape iónico y al fenómeno de despolarización con alteración del gradiente.
- 4) La cascada de eventos letales por el bloqueo de múltiples procesos de biosíntesis.

## ESPECTRO ANTIMICROBIANO

La daptomicina ha demostrado su actividad frente a una gran variedad de microorganismos patógenos grampositivos, destacando *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos como *Staphylococcus epidermidis* y otras especies (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis*), *E. faecalis*, *E. faecium*, diferentes especies de estreptococos (*S. pneumoniae*, *Streptococcus aga-*

*lactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y *Streptococcus bovis*, entre otros) y bacterias pertenecientes a otros géneros, como *Clostridium perfringens* o *Peptostreptococcus* spp. (9). Comentaremos a continuación su actividad frente a tres de los principales grupos de patógenos.

### **Staphylococcus spp.**

*S. aureus* es una causa importante de infecciones graves tanto hospitalarias como adquiridas en la comunidad, y es particularmente rápido a la hora de desarrollar resistencias frente a agentes antimicrobianos. Hasta hace poco se creía que los glucopéptidos mantenían una actividad uniforme y alta frente a todas las cepas de *S. aureus*, de modo que la diseminación de SARM ha incrementado su uso y ha favorecido la aparición creciente de algunas resistencias y la detección porcentualmente cada vez mayor de fallos terapéuticos con la vancomicina (10-19).

La daptomicina ha demostrado una mejor actividad bactericida comparada con la vancomicina frente a *S. aureus* y también frente a un pequeño número de cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos (GISA), mostrándose como una alternativa válida a la vancomicina (10). Además, también ha demostrado ser más activa frente a *S. epidermidis* que la vancomicina, el linezolid y la quinupristina-dalfopristina (20).

### **Enterococcus spp.**

Las infecciones causadas por algunas especies del género *Enterococcus*, tanto comunitarias como nosocomiales, producen una alta morbilidad y mortalidad en algunas poblaciones de enfermos, especialmente en los ancianos, los pacientes en situación crítica y los inmunodeprimidos, siendo la aparición de endocarditis bacteriana por entero-

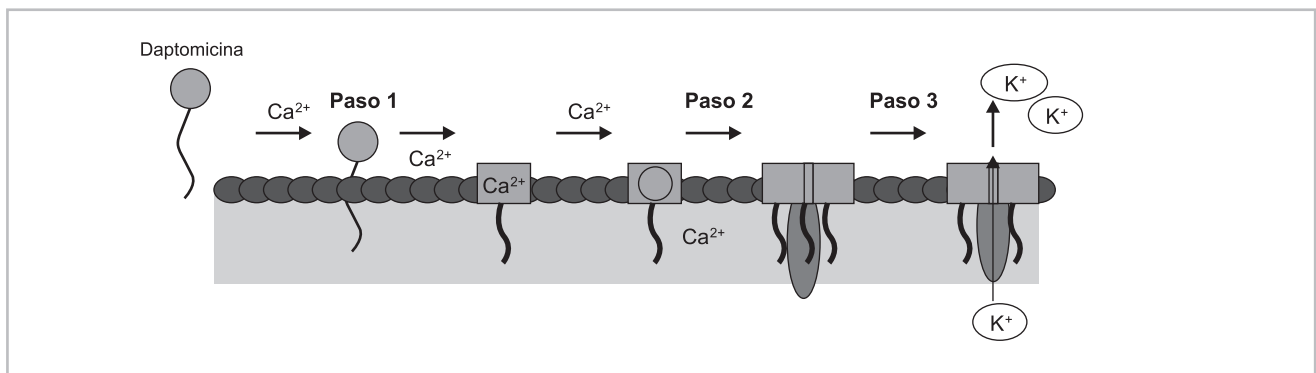


Figura 2. Mecanismo de acción de daptomicina.

cocos resistentes uno de los problemas clínicos de más difícil manejo terapéutico. *E. faecalis* es muy resistente a los aminoglucósidos, pero raramente a la ampicilina y los glucopéptidos. Sin embargo, *E. faecium* es muy resistente a los aminoglucósidos, la ampicilina y los glucopéptidos, y en especial han sido los brotes epidémicos de ERV en otros países (como en Estados Unidos) lo que ha propiciado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas (21). Por ello han ido apareciendo e incorporándose, entre las alternativas, una serie de nuevos agentes antimicrobianos, como quinupristina-dalfopristina y linezolid, para tratar estas infecciones por bacterias grampositivas multirresistentes, aunque con una actividad principalmente bacteriostática frente a los enterococos (22-23).

Sin embargo, la actividad bactericida de la daptomicina se ha demostrado incluso frente a las cepas ya descritas de enterococos resistentes a quinupristina-dalfopristina y linezolid (24). Además, posee un bajo potencial para la adquisición espontánea de resistencias, debido a su peculiar mecanismo de acción (22).

A pesar de la buena actividad bactericida *in vitro*, los estudios *in vivo* con animales durante los años 1990 mostraron una limitada actividad de la daptomicina en la endocarditis producida por *E. faecalis* y *E. faecium*. No obstante, estos estudios utilizaban dosis de 3-4 mg/kg cada 12 horas en un intento de reproducir las concentraciones pico en suero humano. La falta de eficacia de estas pequeñas dosis fue atribuida a la alta unión a las proteínas plasmáticas. Posteriormente se propuso un nuevo régimen con dosis de 6 mg/kg una vez al día, que proporciona un mayor pico de concentración máxima ( $C_{max}$ ) en suero, con lo cual sí ha podido demostrar eficacia (22).

### **Streptococcus spp.**

Se ha evaluado la actividad de la daptomicina frente a numerosas especies de estreptococos del grupo *viridans* y *S. bovis*, relacionados con una miscelánea de infecciones de heridas, sepsis, celulitis, endocarditis, abscesos y hasta caries dental. Entre todas las especies pertenecientes a estos grupos de estreptococos, un 99,9% de los aislamientos fueron sensibles a la daptomicina (con valores de CMI para todos ellos <2 mg/l). En contraste, la actividad de otros antibióticos, como penicilina, eritromicina y tetraciclina, varió ampliamente entre las distintas especies (25).

Por otra parte, también se ha estudiado la actividad frente a una amplia variedad de cepas de neumococos con distinta sensibilidad a los betalactámicos, los macrólidos y las quinolonas, y la daptomicina ha demostrado su actividad

frente a todas las cepas estudiadas ( $CMI_{50}$ =0,125 mg/l,  $CMI_{90}$ =0,25 mg/l). La actividad de otros antibióticos, como vancomicina, teicoplanina, linezolid y quinupristina-dalfopristina, fue sensiblemente menor, con CMI <4 mg/l (26).

### **INDICACIONES Y POSOLOGÍA**

En España, al igual que en otros países europeos bajo las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la daptomicina está indicada para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas en pacientes adultos. La dosis recomendada para esta indicación es de 4 mg/kg una vez cada 24 horas durante 7 a 14 días, o hasta la desaparición de la infección (27). La *Food and Drug Administration* (FDA) autorizó, a principios del año 2006, la indicación de daptomicina para el tratamiento de bacteriemias y endocarditis por grampositivos, en estos casos con dosis más altas, de 6 mg/kg al día.

### **FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética de la daptomicina ha sido caracterizada basándose en diferentes estudios realizados en voluntarios sanos, y se ha valorado en muestras de sangre y de orina. Generalmente es lineal a dosis de hasta 8 mg/kg administrados por infusión intravenosa de 30 minutos de duración, cada 24 horas, durante 7 a 14 días (28).

Los parámetros farmacocinéticos medidos en el estado estacionario son independientes de la dosis, incluyendo la vida media (de aproximadamente 8 horas), el aclaramiento plasmático (9-10 ml/h/kg), el volumen de distribución (aproximadamente 0,1 l/kg) y el porcentaje de fármaco excretado intacto en orina de 24 horas (aproximadamente el 54%). La unión a las proteínas plasmáticas (90% a 93%) es elevada e independiente de la concentración del fármaco (28, 29). Se distribuye, sobre todo, por los tejidos muy vascularizados, y en menor grado penetra la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria tras la administración única y múltiple. En cuanto a su eliminación, se excreta principalmente por filtración renal. El metabolismo sistémico es muy pequeño o inexistente. La participación del CYP450 en el metabolismo de la daptomicina es mínimo (27).

Por otra parte, es de destacar que en aquellos estudios en que la daptomicina se ha combinado con el aminoglucósido gentamicina con el fin de potenciar su acción bactericida, no se han observado alteraciones en el perfil farmacocinético de ésta (30).

## EFECTO POSTANTIBIÓTICO

La supresión o la inhibición del crecimiento bacteriano que persiste tras una breve exposición a agentes antimicrobianos se denomina efecto postantibiótico (EPA) (31). La daptomicina, a concentraciones terapéuticas, produce un EPA dependiente de la dosis sobre *E. faecalis* (0,6 a 6,7 horas) y *S. aureus* (1,0 a 6,3 horas). Su prolongado EPA es simultáneo a una fuerte actividad bactericida dependiente de la concentración. Si lo comparamos, por ejemplo, con el EPA de la vancomicina a sus concentraciones correspondientes, éste es más corto sobre *E. faecalis* (0,5 a 1,0 horas) y *S. aureus* (1,3 a 1,8 horas). Además, se ha podido observar que las CMI de daptomicina para ambos microorganismos fueron menores, y los EPA fueron prolongados al incrementar las concentraciones de calcio en el medio a valores fisiológicos. La presencia de concentraciones fisiológicas de albúmina en el medio de cultivo reduce el EPA sobre ambos microorganismos, incrementándose además la CMI. Este descenso en la actividad de la daptomicina se debe a la unión de ésta a la albúmina. A pesar de ello, el EPA producido sobre *E. faecalis* y *S. aureus* en presencia de una concentración de calcio fisiológica es todavía superior a concentraciones terapéuticas a las 6 horas (32).

## SINERGIA CON OTROS ANTIBIÓTICOS

Se ha podido observar una marcada sinergia *in vitro* entre la daptomicina y la rifampicina o la ampicilina frente a ERV. Puesto que la sinergia entre la daptomicina y la ampicilina se ha observado para un 100% de las cepas de ERV con un alto grado de resistencia a la ampicilina (CMI >128 mg/l), se ha buscado también la existencia de sinergia entre la daptomicina y otros betalactámicos frente a cepas de SARM (33). En las cepas resistentes a la oxacilina que fueron sensibles a la daptomicina (CMI<sub>90</sub> = 1 mg/l) se ha observado sinergia entre ambos antimicrobianos. Se ha buscado, además, si existe sinergia entre la daptomicina y otros antibióticos. Así, la daptomicina con ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato o piperacilina-tazobactam ha mostrado sinergia comparable o incluso mayor que con oxacilina. De este modo, la combinación de daptomicina y betalactámicos puede ser útil para el tratamiento de las infecciones por SARM (33, 34).

También se han realizado estudios de sinergia *in vitro* de la daptomicina con la rifampicina frente a 24 aislamientos de *E. faecium* resistentes al linezolid y la vancomicina. Las pruebas de sinergia han mostrado que en 21 de 24 cepas (88%) fueron sinérgicos, y en 3 de 24 (12%) fueron indiferentes por el método *E-test*<sup>®</sup>. Los ensayos mediante el

cálculo de las curvas de letalidad-tiempo revelaron sinergia para 18 de 24 (75%) e indiferencia para 6 de 24 (25%) (35).

No se ha encontrado antagonismo relevante entre la daptomicina y otros antibióticos, por el momento.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los estudios *in vitro* muestran resultados poco esclarecedores en cuanto a la existencia de un mecanismo de resistencia a la daptomicina. Su mecanismo de acción tiene una tasa de resistencias relativamente baja, en comparación con otros mecanismos que actúan sobre los ribosomas bacterianos (2).

La historia ha demostrado que desde que se introduce un nuevo antibiótico hasta su amplio uso médico pueden aparecer resistencias clínicamente significativas. Los estudios *in vitro* han mostrado que es difícil generar aislamientos resistentes a la daptomicina. El mecanismo de acción único de este fármaco sobre la pared celular bacteriana se asocia característicamente a una relativa lenta y baja tasa de resistencia inherente, sobre todo cuando se compara con el RNA ribosómico como diana. Los experimentos *in vitro* que evalúan la emergencia de resistencia espontánea a la daptomicina han demostrado que no se producen mutantes resistentes espontáneas con ninguna de las bacterias estudiadas: <10<sup>-10</sup> para *S. aureus*, <10<sup>-9</sup> para *S. epidermidis*, *E. faecalis* y *E. faecium*, y <10<sup>-8</sup> para *S. pneumoniae*. Es más, se requiere un número alto de pases, más de 20, en presencia de daptomicina, para generar un pequeño número de aislamientos con sensibilidad reducida. Ninguna de las mutantes resistentes a la daptomicina generadas *in vitro* demostró resistencia a la vancomicina o a la ampicilina, lo cual es consistente con las diferencias en los mecanismos de acción de cada antibiótico. Con ello, se hace poco probable el desarrollo de resistencia cruzada entre la daptomicina y los glucopeptidos o los betalactámicos.

No obstante, se ha podido determinar la aparición de resistencias con daptomicina frente a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecium* resistente a la vancomicina y *S. pneumoniae*, mediante la observación de mutaciones espontáneas. No se han encontrado resistencias con concentraciones de 10<sup>9</sup> unidades formadoras de colonias o mayores. Sin embargo, se obtuvo una cepa mutante de *S. aureus* resistente a la daptomicina después de 21 días en medio de cultivo líquido. Las CMI se incrementaron 8 a 32 veces y se identificaron patrones de sensibilidad heterogénea. Los fenotipos expresados por estas mutantes fueron complejos. Los patrones del mecanismo de resistencia apoyan la idea de una alteración en el potencial de membrana, que causaría una reducción en la unión de la daptomicina a ésta. Nin-



guna de las mutantes mostró resistencia cruzada a otros antibióticos (2).

Recientemente se ha identificado una resistencia clínicamente significativa en, al menos, dos casos. Un varón de 54 años con enfermedad hepática avanzada fue tratado con un ciclo prolongado de daptomicina para una bacteriemia por SARM. Su aislamiento inicial de *S. aureus* fue sensible, pero a los 28 días de tratamiento se detectó resistencia, con una CMI de 2 mg/l (36). El otro caso fue un hombre de 22 años con leucemia ingresado con fiebre neutropénica, al que se había detectado una bacteriemia por *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina, con una CMI de 32 mg/l (37). De nuevo, el mecanismo de resistencia en estos casos no ha podido ser determinado de forma definitiva.

Estos casos aislados alertan de dos posibles fenómenos de resistencia a la daptomicina, realmente preocupantes aunque pendientes de evaluar prospectivamente: a) la aparición de cepas de grampositivos resistentes durante el tratamiento, con un aumento de las CMI a lo largo de la evolución del proceso bajo terapia con daptomicina, como ha ocurrido con aislamientos de *S. aureus*; y b) la presencia de cepas con resistencia a la vancomicina y valores de CMI de daptomicina elevados (a manera de resistencia cruzada), como es el caso de algunos enterococos, respecto a las cepas no resistentes a la vancomicina, y que permiten suponer el riesgo de una respuesta terapéutica menor o insuficiente. Como se comentará más adelante al analizar el ensayo clínico de uso de la daptomicina en bacteriemias por grampositivos (5), casi un 16% de los fracasos terapéuticos en el grupo de tratamiento con daptomicina fueron debidos a fracaso microbiológico (19 pacientes). En 6 de estos 19 pacientes se documentó un incremento de los valores de CMI durante el tratamiento, pasando de 0,25-0,5 mg/l a 2-4 mg/l.

## MODELOS EXPERIMENTALES

Son diversos los modelos experimentales, tanto *in vivo* como *in vitro*, que se han utilizado para evaluar la actividad antibacteriana de la daptomicina. Entre ellos cabe destacar los realizados en endocarditis infecciosa y vegetaciones endocardiales, los que se han llevado a cabo en modelos de meningitis y los realizados con modelos de neumonía. Otros modelos *in vivo* han sido útiles para caracterizar su farmacocinética.

### Endocarditis y vegetaciones endocardiales (38-41)

En estudios *in vitro* con vegetaciones endocardiales simuladas en un periodo de 96 horas se ha evaluado la re-

percusión de la administración de regímenes de corta duración de gentamicina en combinación con daptomicina o vancomicina frente a cepas de SASM y SARM. Regímenes de daptomicina de 6 y 8 mg/kg produjeron un 99,9% de muerte bacteriana a las 32 horas y mantuvieron la actividad bactericida frente a ambos aislamientos, lo que fue significativamente diferente respecto a la vancomicina, que tuvo actividad bacteriostática. La adición de tres dosis de gentamicina (1 mg/kg) a la daptomicina dio como resultado un incremento de la actividad bactericida a las 24 horas frente a ambas (SASM y SARM), pero no mejoró la actividad de la vancomicina cuando se añadió a esta última. Estos resultados sugieren que la gentamicina en combinación con la daptomicina puede ser de utilidad para maximizar la actividad sinérgica bactericida y minimizar la toxicidad (38).

También se ha evaluado el efecto que tienen los inóculos moderados y altos de SASM y SARM sobre las actividades de diferentes antibióticos, solos y en combinación con gentamicina, en modelos de vegetaciones endocardiales simuladas de 72 horas. Cuando el inóculo fue moderado, la daptomicina mostró actividad bactericida significativa a las 4 horas, mientras que hubo que esperar 32 horas para observar la de la vancomicina. En cambio, el linezolid mostró actividad bacteriostática. Cuando el inóculo fue alto, la daptomicina exhibió actividad bactericida sobre ambas (SASM y SARM) a las 24 horas. Sin embargo, otros antibióticos (nafcilina, vancomicina y linezolid) no alcanzaron actividad bactericida durante las 72 horas del experimento. La adición de gentamicina incrementó la tasa de 99,9% de muerte bacteriana a las 8 horas para la daptomicina y a las 48 horas para la nafcilina (sólo en SAMS), pero no mejoró la actividad de la vancomicina ni del linezolid (39).

### Modelos de meningitis

La penetración de la daptomicina en las meninges inflamadas es del 4,37% al 7,53% (la media es de 5,97%). Este fármaco se ha mostrado muy eficaz en el tratamiento de la meningitis experimental por neumococos, produciendo un descenso en el recuento bacteriano de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina y las quinolonas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de conejos (42). Para ambas cepas, la daptomicina fue significativamente superior al régimen estándar basado en una combinación de ceftriaxona con vancomicina, esterilizando 9 de 10 muestras de LCR después de 4 horas. *In vitro*, la daptomicina tuvo una mayor actividad bactericida a concentraciones por encima de la CMI.

En otro modelo de meningitis experimental en conejo se evaluó la eficacia de la daptomicina frente a una cepa de SASM y se determinó la penetración dentro de las meninges inflamadas y no inflamadas (43). Durante un periodo de tratamiento de 8 horas, la daptomicina (15 mg/kg) fue significativamente superior al régimen comparador con vancomicina. La daptomicina consiguió esterilizar 6 de 10 unidades formadoras de colonias, frente a 4 de 10 con vancomicina. La penetración de la daptomicina en las meninges inflamadas fue del 5%, y del 2% en las no inflamadas.

### Modelos de neumonía

La daptomicina no ha conseguido reunir criterios de no inferioridad estadística en un ensayo clínico para neumonía grave adquirida por la comunidad, con un inusual patrón de actividad en modelos animales pulmonares: eficaz frente a la neumonía hematógena por *S. aureus* y por carbunco inhalado, pero sin actividad frente a *S. pneumoniae* en neumonía simple broncoalveolar, al observar interacciones *in vitro* con el tensioactivo pulmonar, resultando en una inhibición de la actividad antibacteriana de la daptomicina.

En un modelo murino de neumonía broncoalveolar, la daptomicina no redujo la carga bacteriana en los pulmones (44). Los estudios *in vitro* mostraron que la daptomicina fue inhibida por el tensioactivo pulmonar. El modelo de interferencia parece deberse a un secuestro de la daptomicina en agregaciones lipídicas del tensioactivo, fenómeno que es dependiente de las concentraciones de calcio, de forma consistente con su conocido mecanismo de acción.

Este fenómeno experimental representa el primer ejemplo de inhibición específica de órgano de un antibiótico con relevancia clínica.

### Otros modelos experimentales

Se han definido los parámetros farmacodinámicos que determinan la actividad de la daptomicina para *S. aureus* utilizando métodos *in vitro* y el modelo de Craig de infección en ratón neutropénico (45). En medio de agar Mueller-Hinton, las CMI para tres cepas de *S. aureus* fueron de 0,1 a 0,2 mg/l. En el suero del ratón, la CMI fue de 1 mg/l. La unión de la daptomicina a las proteínas plasmáticas fue del 90% al 92,5% en el suero del ratón. Se pudo evidenciar, tras inyección intraperitoneal, una relación lineal entre la dosis y la máxima concentración del fármaco en suero, y entre la dosis y el área bajo la curva concentración-tiempo. La vida media en suero de la daptomicina en los ratones infectados fue de aproximadamente 1,8 horas.

## ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos más relevantes son el DAP-SST-9801 y el DAP-SST-9901, que evaluaron su eficacia y seguridad previamente a su comercialización. Los dos ensayos para la indicación en infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas fueron ciegos para el investigador, aleatorizados, multicéntricos y de diseño muy similar, pero no idéntico. Los principales resultados aparecen en el informe de evaluación realizado por la EMEA para su autorización y comercialización en Europa (46).

El objetivo primario de ambos estudios fue demostrar la no inferioridad de la daptomicina frente a la vancomicina y las penicilinas antiestafilocócicas semisintéticas seleccionadas (oxacilina, cloxacilina, nafcilina y flucloxacilina), en el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas producidas por bacterias grampositivas.

En los ensayos se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de infección de la piel y los tejidos blandos complicada por bacterias grampositivas. Los pacientes elegidos fueron aleatorizados 1:1 para recibir daptomicina a dosis de 4 mg/kg al día en infusión intravenosa de 30 minutos o bien el fármaco con que se comparaba (vancomicina 1 g i.v. cada 12 horas o penicilina semisintética 4-12 g i.v. por día). La duración de la terapia intravenosa fue de 7 a 14 días con ambos regímenes (daptomicina y el comparado). Si según la opinión del investigador un paciente requería más de 14 días de tratamiento, la duración de éste podía extenderse tras comentarlo con el monitor.

### Resultados del estudio DAP-SST-9801 (EE.UU.)

Se distribuyeron al azar 547 sujetos en dos grupos de tratamiento que se encontraban adecuadamente equilibrados teniendo en cuenta variables como la edad, el peso, el sexo y la raza. De los 256 incluidos en el grupo de daptomicina, 215 (84%) recibieron 4 mg/kg al día y a 41 (16%) hubo que ajustarles el régimen debido a insuficiencia renal. De los 260 que recibieron los agentes comparados, se administraron penicilinas semisintéticas (principalmente oxacilina o nafcilina) al 40% y vancomicina al 60%. El tratamiento se mantuvo durante 7 a 14 días en el 65% de los pacientes del grupo de daptomicina y del grupo control, mientras que el 15% y el 17% por grupo fueron tratados durante más de 14 días. Sólo hubo 22 (9%) y 32 (12%) pacientes por grupo, respectivamente, que pasaron a terapia oral. En proporciones similares (32% por brazo de tratamiento) recibieron aztreonam, metronidazol o ambos.

La Tabla 1 muestra que los porcentajes de éxito clínico fueron similares en ambos grupos de tratamiento, cumplien-

**Tabla 1. Respuesta clínica por patógeno en los estudios DAP-SST-9801 y DAP-SST-9901.**

Patógeno	Estudio DAP-SST-9801			Estudio DAP-SST-9901		
	Daptomicina n=209	Comparado n=212	IC95%	Daptomicina n=213	Comparado n=255	IC95%
<i>S. aureus</i>	100/150 (67%)	96/147 (65%)	-12,1 a 9,4	123/149 (82,6%)	145/173 (83,8%)	-6,9 a 9,5
SASM	73/103 (71%)	66/97 (68%)	-15,6 a 9,9			
SARM	17/34 (50%)	18/35 (51%)	-22,2 a 25			
<i>S. pyogenes</i>	27/33 (82%)	25/35 (71%)		54/59 (91,5%)	57/68 (83,8%)	-19 a 3,6
<i>S. agalactiae</i>	13/17 (77%)	14/21 (67%)		11/13 (85%)	9/18 (50%)	
<i>E. faecalis</i>	13/25 (52%)	19/33 (58%)		14/20 (70%)	23/28 (82%)	
Otros estreptococos				14/20 (70%)	24/28 (86%)	

do el criterio de no inferioridad. La respuesta clínica en las infecciones por SARM fue la más baja. En el grupo comparado, 29 de los 35 pacientes con SARM habían empezado tratamiento con vancomicina y 4 habían comenzado con una penicilina antes de pasar a vancomicina.

### Resultados del estudio DAP-SST-9901 (UE)

Se distribuyeron aleatoriamente 571 sujetos, y de ellos 531 completaron la terapia. No hubo diferencias aparentes entre los grupos de tratamiento en cuanto a la proporción de sujetos que lo interrumpieron ni en cuanto a las razones para dicha interrupción (principalmente aparición de efectos adversos o fracaso terapéutico).

La duración media de la terapia fue menor en el grupo de daptomicina (7,4 días frente a 8,1 días del grupo comparado). En el grupo control, el 78% recibieron penicilinas semisintéticas y el 22% recibió vancomicina. De hecho, 149 recibieron cloxacilina, 59 oxacilina, 19 flucloxacilina y 2 flucloxacilina y vancomicina. Hubo 46 (17%) pacientes en el grupo de daptomicina y 64 (22%) en el otro grupo que recibieron aztreonam.

El paso a medicación oral fue significativamente más frecuente entre los sujetos del grupo control (37/192; 12,7%) que en el grupo de daptomicina (20/270; 7,4%), y las principales razones fueron mejoría clínica y petición por parte del paciente.

Los resultados clínicos y microbiológicos por patógeno se muestran en la Tabla 1. Entre los escasos SARM, las tasas de respuesta fueron de 4/5 para daptomicina y 9/11 para el grupo comparado.

Estos dos ensayos piloto han sido analizados posteriormente de manera conjunta por los propios investigadores (4). Se pudo observar cómo la terapia con daptomicina fue clínica y estadísticamente comparable a la estándar para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blan-

dos complicadas. Los resultados fueron consistentes entre toda la población predefinida de pacientes, entre diferentes especies de microorganismos patógenos grampositivos y entre distintos tipos de infección. Los valores de concentración inhibitoria del 90% (CI<sub>90</sub>) para la daptomicina fueron uniformemente menores para las cepas aisladas más prevalentes, incluyendo tanto SARM como SASM y *Streptococcus* spp. Para ambos grupos de tratamiento, las tasas de éxito para cepas de SARM fueron más bajas que para las de SASM.

Las tasas de éxito clínico observadas en estos estudios son comparables con las de otros agentes antimicrobianos recientemente aprobados para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel (Fig. 3). Sin embargo, es muy importante destacar que los pacientes que recibieron daptomicina alcanzaron el éxito con menos días de tratamiento (un 63% lo hizo a los 4-7 días, frente a un 33% del grupo control;  $p < 0.001$ ). En la Tabla 2 se exponen de manera resumida los resultados.

### Otros estudios

Haremos referencia a otros dos interesantes estudios que compararon la eficacia de la daptomicina frente a la terapia estándar en dos enfermedades de gran importancia clínica: la bacteriemia y la endocarditis ocasionadas por *S. aureus*, y las infecciones del pie del diabético.

El primero se trata de un estudio aleatorizado en el cual participaron 246 pacientes asignados a dos brazos de tratamiento (5). En uno de ellos (124 pacientes) se administraron 6 mg/kg de daptomicina por vía intravenosa, una vez al día. En el otro grupo (122 pacientes), tras una dosis inicial baja de gentamicina se administró una penicilina antiestafilocócica o bien vancomicina. El primer criterio de eficacia fue el éxito del tratamiento después de 42 días desde el final de la terapia. Transcurrido este plazo de tiempo se pu-



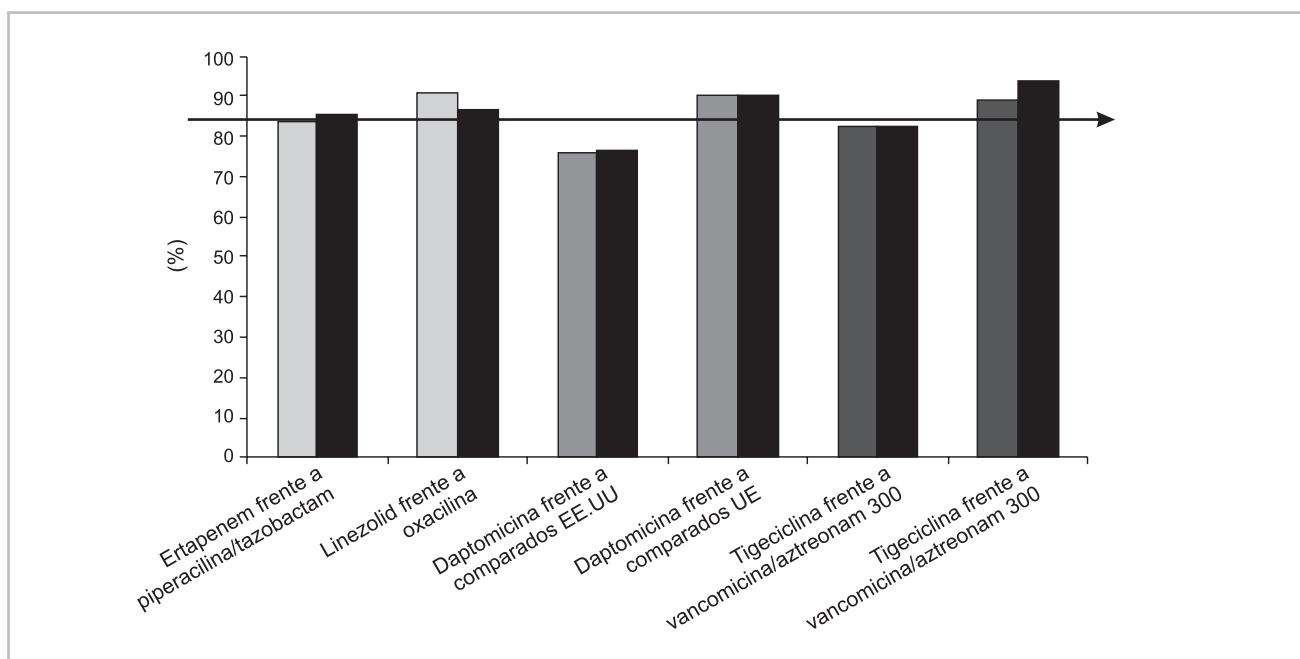


Figura 3. Comparación de los resultados de eficacia de nuevos fármacos en las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas.

do observar una respuesta clínica satisfactoria en 53 de los 120 pacientes frente a 48 de los 115 que completaron el estudio en el grupo de daptomicina (44,2%) y en el grupo control que recibió la terapia estándar (41,7%), respectivamente, con una diferencia absoluta del 2,4% (IC95%: 10,2% a 15,1%). Estos resultados apoyan los criterios de no inferioridad de la daptomicina. Es de destacar que el tratamiento con daptomicina estuvo asociado a una tasa mayor de fracaso microbiológico, del 15,8%, comparada con la de la terapia estándar, del 9,6% (19 frente a 11 pacientes,  $p=0.17$ ). En 6 de los 19 pacientes con fracaso microbiológico del grupo de daptomicina aparecieron cepas con sensibilidad reducida, tal como se comentó anteriormente,

hallazgo que también se observó de modo similar en cepas aisladas de pacientes que recibieron vancomicina. Las CMI de la daptomicina se incrementaron durante el tratamiento en 7 pacientes, 6 de los cuales experimentaron fracaso microbiológico, mientras que las CMI de la vancomicina sólo aumentaron en 4 de los 9 que tuvieron fracaso microbiológico.

En el otro estudio, aleatorizado, controlado y ciego para el investigador, se analizaron pacientes diabéticos con una úlcera en el pie infectada (6), presumiblemente por grampositivos. Los pacientes fueron asignados a recibir daptomicina a dosis de 4 mg/kg cada 24 horas por vía intravenosa, o bien un comparador (vancomicina o penicilina semisintética) durante 7-14 días. De los 133 pacientes, 103 fueron clínicamente evaluables y de ellos 47 habían recibido daptomicina y 56 el agente comparado. La mayoría de las infecciones fueron monomicrobianas y *S. aureus* fue el patógeno predominante. Las tasas de éxito para los pacientes tratados con daptomicina o con el comparador no fueron estadísticamente diferentes (66% y 70%, respectivamente; IC5%: 14,4% a 21,8%). La eficacia clínica y microbiológica, y la seguridad, de la daptomicina fueron similares a las de los antibióticos comparados que se utilizan habitualmente para tratar las úlceras infectadas del pie del diabético causadas por patógenos grampositivos. La daptomicina, por tanto, puede ser considerada una opción terapéutica para estas infecciones, en especial para las producidas por patógenos grampositivos resistentes.

Tabla 2. Tasas de éxito clínico según el microorganismo implicado.

Brazo de tratamiento	Grupo daptomicina	Grupo comparados*	IC95%
<i>S. aureus</i>			
SASM	170/198 (85,9%)	180/207 (87,0%)	-5,6 a 7,8
SARM	21/28 (75,0%)	25/36 (69,4%)	-28,5 a 17,4
<i>S. pyogenes</i>	79/84 (94,0%)	80/88 (90,9%)	-11,1 a 4,9
<i>S. agalactiae</i>	23/27 (85,2%)	22/29 (75,9%)	-30,9 a 12,2
<i>S. dysgalactiae</i>	8/8 (100%)	9/11 (81,8%)	-48,6 a 12,2
<i>E. faecalis</i>	27/37 (73,0%)	40/53 (75,5%)	-16,3 a 21,3

\*Cloxacilina, flucloxacilina, nafcilina, oxacilina o vancomicina.

## EFECTOS ADVERSOS

En los estudios clínicos se observaron reacciones adversas (consideradas por el investigador como posibles, probables o definitivamente relacionadas con el medicamento) en un 20% de los sujetos tratados con daptomicina y en un 19% de los que recibieron los regímenes de comparación. El tratamiento se suspendió debido a reacciones adversas en un 5% de los pacientes a los que se administró daptomicina.

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia durante la terapia con daptomicina, y durante el seguimiento a los 14 días después de haber concluido el tratamiento, fueron dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, dolor muscular (asociado a su miotoxicidad), sobreinfección fúngica, exantema, reacción en el lugar de la inyección, aumento de la creatina fosfocinasa (CPK) y títulos anormales de las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina.

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas más frecuentes que se observaron en los dos ensayos piloto en infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas: el DAP-SST-9801 y el DAP-SST-9901 (46).

Merecen ser señalados dos interesantes aspectos sobre los resultados, en cuanto a efectos adversos se refiere, observados en el estudio clínico de tratamiento de la bacteriemia estafilocócica con daptomicina frente a los agentes comparados elegidos (5). En primer lugar, se apreció un incremento de la CPK en el 25% de los pacientes del grupo tratado con daptomicina, frente al 12,5% del grupo comparado ( $p=0.04$ ), en pacientes con valores de CPK normales al inicio de la terapia. Sin embargo, en 20 de los 24 pacientes con CPK elevada al inicio se normalizaron los valores durante o tras el tratamiento. No obstante, los aumentos clínicamente significativos de la CPK se dieron más frecuentemente con daptomicina (6,7%) que con el comparado (0,9%) ( $p=0.04$ ), y se detectó una CPK  $>500$  UI/l en el 1,5% del grupo comparador frente al 9,5% con daptomicina ( $p=0.02$ ). Hubo que suspender el tratamiento por aumento de la CPK en el 2,5% de los tratados con daptomicina, que en este estudio se administraba a dosis de 6 mg/kg/día.

En segundo lugar, aunque el porcentaje de alteración de la función renal en este estudio fue mayor ( $p=0.009$ ) en la rama del agente comparado (18,1%) que en el grupo tratado con daptomicina (6,7%), debe recordarse que en el primero cabía la opción de tratamiento combinado de vancomicina o penicilinas isoxazólicas con gentamicina (en los primeros cuatro días), como carga nefrotóxica adicional,

**Tabla 3. Reacciones adversas más frecuentes con daptomicina y otros antibióticos comparados.**

Efecto adverso	Número (%) de pacientes	
	Grupo daptomicina (n=534)	Grupo control* (n=558)
Estreñimiento	33 (6,2)	38 (6,8)
Náuseas	31 (5,8)	53 (9,5)
Reacción en el sitio de inyección	31 (5,8)	43 (7,7)
Dolor de cabeza	29 (5,4)	30 (5,4)
Diarrea	28 (5,2)	24 (4,3)
Insomnio	24 (4,5)	30 (5,4)
Exantema	23 (4,3)	21 (3,8)
Vómitos	17 (3,2)	21 (3,8)
Función hepática anormal	16 (3,0)	9 (1,6)
Prurito	15 (2,8)	21 (3,8)
Elevación de la CPK	15 (2,8)	10 (1,8)
Infección fúngica	14 (2,6)	18 (3,2)
Hipotensión	13 (2,4)	8 (1,4)
Infección del tracto urinario	13 (2,4)	3 (0,5)
Fallo renal	12 (2,2)	15 (2,7)
Mareos	12 (2,2)	11 (2,0)
Anemia	11 (2,1)	13 (2,3)
Disnea	11 (2,1)	9 (1,6)
Fiebre	10 (1,9)	14 (2,5)

\*Cloxacilina, flucloxacilina, nafcilina, oxacilina o vancomicina.

frente al grupo de monoterapia con daptomicina, que no sumó ningún agente con nefrotoxicidad, y además hay que tener en cuenta que la dosis de vancomicina fue de 1 g cada 12 horas, sin detallar la estandarización exacta del ajuste de dosis.

## EXPERIENCIA CLÍNICA

Tras la comercialización de la daptomicina fue necesario caracterizar la experiencia clínica en el tratamiento de los diferentes tipos de infección. Dentro de las posibles situaciones de prescripción clínica, más allá de las hasta ahora indicaciones oficiales aprobadas, podemos encontrar el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas, infecciones osteoarticulares, infecciones del pie del diabético, bacteriemias por grampositivos multirresistentes y algunos tipos de endocarditis, incluyendo infecciones de válvulas cardíacas protésicas.

## Infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas

El *Cubicin Outcomes Registry and Experience 2004* (CORE 2004) es un estudio observacional multicéntrico en el que participaron 45 instituciones separadas, realizado para caracterizar los tipos de infección, los microorganismos patógenos y los resultados en pacientes que fueron tratados con daptomicina (47). Se llevó a cabo un análisis de los datos para caracterizar pacientes con infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas debidas a SARM y SASM, pero sin bacteremia, endocarditis, osteomielitis ni otros procesos infecciosos significativos. No se recogieron datos de efectos adversos. Al final del tratamiento con daptomicina se valoró el éxito clínico, entendiendo por éste la curación o la mejoría.

Tomaron parte en el estudio 165 pacientes, de los cuales un 88% estaban infectados con SARM y un 12% con SASM. La mayoría de ellos recibieron daptomicina a dosis de 4-6 mg/kg por vía intravenosa cada 24 horas. Se logró el éxito clínico con daptomicina en un 89% de los pacientes en general. En estos pacientes con resultado favorable, el total de días de terapia con daptomicina (media: SARM 13,0 días, SASM 11,0 días) y los días hasta la respuesta clínica (media: SARM 3,5 días, SASM 2,0 días) no fueron significativamente diferentes para las infecciones por SARM o por SASM ( $p=0.27$  y  $p=0.15$ , respectivamente).

Por tanto, a la vista de los resultados, la daptomicina parece ser efectiva en la práctica clínica, según los datos poscomercialización, en el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas causadas por SARM y SASM.

## Infecciones de los huesos y las articulaciones

Existe un estudio basado en un análisis retrospectivo que incluyó a 10 pacientes, de dos centros médicos, diagnosticados de infecciones osteoarticulares por grampositivos que fueron tratados con daptomicina (48). De los 10 pacientes, 9 habían recibido terapia antibiótica previa, incluyendo agentes como vancomicina, linezolid y quinupristina-dalfopristina. Se aisló SARM en 8 pacientes, mientras que los otros estaban infectados por enterococos o estreptococos. En todos los casos se resolvió inicialmente la infección mientras siguieron el tratamiento con daptomicina y fueron dados de alta del hospital. A un paciente se le administró también ampicilina (después de haber recibido daptomicina durante 4 días) una vez identificada la infección como producida por una cepa de enterococo sensible

a la vancomicina. Sin embargo, un paciente reingresó después de 18 días por una recidiva, posiblemente causada por infradosificación de la daptomicina.

En conclusión, 8 de los 9 pacientes que recibieron daptomicina durante al menos 8 días fueron tratados satisfactoriamente. Además, la daptomicina fue bien tolerada.

## Bacteriemia y endocarditis infecciosa

Otro estudio revela el papel de la daptomicina en pacientes con bacteriemia y endocarditis infecciosa, mostrando ser una opción efectiva en el tratamiento de las infecciones intravasculares por grampositivos multirresistentes (49).

Un grupo de 31 pacientes recibió dosis de 4-6 mg/kg i.v. cada 24-48 horas, siendo los patógenos más comunes SARM (11 pacientes) y EVR (11 pacientes), mientras que 7 pacientes estaban infectados por SASM. Globalmente, 24 (77%) de los 31 pacientes alcanzaron criterios de curación y el alta hospitalaria, incluyendo a todos los infectados por SARM; 7 pacientes murieron, de los cuales 6 presentaban infección por EVR. La duración del tratamiento para la endocarditis infecciosa fue más prolongada (aproximadamente entre 22 y 43 días) que para la bacteriemia sola (menos de 14 días), y no hubo interrupciones del tratamiento debidas a efectos adversos. La daptomicina fue segura y bien tolerada, incluso cuando el tratamiento fue de larga duración.

## Infecciones de válvulas cardiacas protésicas

Las válvulas cardiacas protésicas pueden ser infectadas por microorganismos y causar bacteriemia y endocarditis, particularmente por cocos grampositivos (50). Los patógenos más frecuentes en estas infecciones son *S. epidermidis* y *S. aureus* tanto sensibles como resistentes a la metilicina. El fármaco de elección ante este tipo de infecciones ha sido hasta ahora la vancomicina, pero se ha comprobado que en las bacteriemias por SARM este antibiótico a menudo fracasa, incluso con terapia prolongada. Ante esta inadecuada o insuficiente respuesta se ha propuesto utilizar otros agentes, entre ellos quinupristina-dalfopristina, linezolid y daptomicina, siendo particularmente útiles en el tratamiento de las bacteriemias que no responden a la terapia previa con glucopéptidos.

Se ha publicado el caso de un paciente que presentaba endocarditis complicada por infección de válvula protésica causada por SARM, con bacteriemia persistente que no respondía a la vancomicina (50). La bacteriemia mejoró tras

el tratamiento con daptomicina (6 mg/kg/día). Debido a que el paciente rechazó la cirugía, se continuó con daptomicina con la intención de controlar o curar la endocarditis y esterilizar el absceso perivalvular aórtico. En este caso complicado la daptomicina se mostró eficaz, por lo que puede ser una alternativa a la vancomicina en los pacientes con bacteriemia prolongada o persistente por SARM secundaria a endocarditis o absceso perivalvular.

## ASPECTOS ECONÓMICOS

Desde el punto de vista económico, la pauta posológica de una vez cada 24 horas en un tiempo de perfusión de 30 minutos supone una ventaja, ya que ahorra tiempo en cuanto a recursos humanos. Del resto de los antibióticos generalmente utilizados para las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas, únicamente la teicoplanina comparte esta característica. El coste diario es menor que el de otros antibióticos (tigeciclina, linezolid), y aunque es mayor que el de otros (vancomicina, teicoplanina), el hecho de actuar más rápido (en dos tercios de los pacientes desaparece la infección tras 4-7 días de tratamiento) puede minimizar los costes. No obstante, cabe destacar que el linezolid es el único que dispone de vía oral, lo cual, a pesar

de que su coste es equivalente al de la vía intravenosa, implica la posibilidad de utilizar terapia secuencial. Este cambio de vía intravenosa a oral puede reducir los costes al permitir, por ejemplo, el alta más precoz del paciente, lo que podría aproximarlos así a los costes de la daptomicina. De igual modo cabe mencionar que la comparación con la tigeciclina es relativa, puesto que su espectro es amplio y no se limita a grampositivos como el del resto de los comparadores. En la Tabla 4 se muestra la comparación de los costes de la daptomicina respecto a las terapias equivalentes utilizadas en este tipo de infecciones.

## RESUMEN Y LUGAR EN TERAPÉUTICA

La daptomicina es un antibiótico activo exclusivamente sobre bacterias grampositivas (tanto aerobias como anaerobias), indicado para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas en adultos, cuya peculiar estructura de lipopéptido macrocíclico hace que no se encuentre relacionado directamente con otros antibióticos, ni farmacológicamente ni desde el punto de vista químico. El hecho de que la daptomicina actúe de modo bactericida, pero sin destruir la estructura de la célula bacteriana, es de particular interés. Los antibióticos que actúan

Tabla 4. Comparación del coste de la daptomicina con el de otras terapias.

	Daptomicina (Cubicin®) Vial 350 mg	Tigeciclina (Tygacil®) Vial 1000 mg	Vancomicina (Vancomicina Normon®) Vial 400 mg	Teicoplanina (Targocid®) Vial 400 mg	Linezolid (Zyvoxid®) Bolsa/Comp. 600 mg
Precio unitario (PVL + 4% IVA)	82,7 €	47,84 €	8,52 €	37,81 €	62,00 €
Posología	280 mg/24 h (se considera uso vial completo)*	50 mg/12 h	1000 mg/12 h	400 mg/12 h (inicio) 400 mg/24 h (mantenimiento)	600 mg/12 h
Coste día	82,74 €	95,68 €	17,04 €	75,62 € (inicio) 37,81 € (mantenimiento)	124 €
Coste semanal	579,18 €	669,76 €	119,28 €	529,34 € (inicio) 264,67 € (mantenimiento)	868 €
Coste mensual	2482 €	2870 €	511 €	1134 € (mantenimiento)	3720 €
Coste incremental (diferencial) respecto terapia de referencia		-12,94 €/día	+65,70 €/día	+7,12 €/día (inicio) +44,93 €/día (mantenimiento)	-41,26 €/día

\*Para 70 kg.

sobre la síntesis de la pared bacteriana de los grampositivos provocan la lisis de ésta y la liberación al exterior de su contenido proteico, lo que da lugar a una mayor activación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Por tanto, la no rotura de la estructura bacteriana podría constituir una ventaja, al menos en teoría, al disminuir los riesgos de una "autoagresión" derivada de una hiperrespuesta del propio huésped.

Otro aspecto característico de este antibiótico es que puede actuar en cualquier fase del ciclo bacteriano, no sólo durante el crecimiento exponencial sino también cuando las bacterias se encuentran en la fase de reposo o estacionaria. En cambio, la actividad de otros antibióticos, como la vancomicina o la teicoplanina, se ve condicionada por la fase del ciclo bacteriano.

Este particular mecanismo de acción de la daptomicina permite, en principio, que ninguno de los mecanismos de resistencia asociados a otros antibióticos pueda afectar su actividad frente a patógenos grampositivos multirresistentes implicados en infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas (SARV, ERV). Aunque no se haya establecido este fenómeno de resistencia cruzada para la daptomicina, sí que deberán investigarse y monitorizarse aquellos casos y cepas con pérdida de sensibilidad a la vancomicina, dado que en ellas se ha detectado un incremento de las CMI de daptomicina, sin que se haya conseguido explicar la verdadera trascendencia clínica de este hecho.

Además, a pesar de su baja tasa de resistencias, la daptomicina no está exenta por completo del desarrollo de éstas y ya se han descrito en la literatura científica algunos casos de cepas resistentes (51-56), lo cual hay que tener en cuenta a la hora de promover el empleo de este antibiótico.

La eficacia clínica de la daptomicina ha quedado demostrada en ensayos clínicos de aceptable diseño que han demostrado una eficacia equivalente a la de los tratamientos comparadores (vancomicina o penicilinas antiestafilocócicas), cercana al 71% (análisis por intención de tratar), que se incrementa hasta casi un 85% si consideramos sólo la población clínicamente evaluable. Una ventaja sobre el resto de los antibióticos mencionados es su mayor rapidez de acción antimicrobiana con efecto bactericida. Así, entre los pacientes que respondieron satisfactoriamente al tratamiento con daptomicina, casi un 63% requirieron como máximo una semana de tratamiento, frente a sólo un 33% con los antibióticos comparadores. El hecho de que se produzca una curación más rápida podría acortar los tiempos de estancia en las unidades de hospitalización, lo cual puede suponer un efecto económico positivo, siempre y cuando no tengan que permanecer ingresados de forma obligada en el hospital debido al tratamiento quirúrgico asociado

y las curas o convalecencia de él derivadas, bien sea de una infección de la piel y los tejidos blandos complicada o de una endocarditis.

En cuanto a la toxicidad, no parece ser un problema especial para la daptomicina, que muestra una incidencia y gravedad de efectos adversos similares a las descritas con los tratamientos antibióticos comparadores. Los efectos adversos más comunes (por debajo del 10%) son de naturaleza gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea. No obstante, hay que destacar la aparición de efectos adversos sobre la musculatura esquelética (miopatías) e incrementos de la CPK. La frecuencia de estos efectos es mayor que con la terapia estándar comparativa. Sin embargo, son de carácter reversible y mejoran tras la interrupción del tratamiento, por lo que no deberían motivar una especial preocupación. Además, se pueden controlar monitorizando los valores de CPK. No obstante, habrá que prestar especial atención a las interacciones farmacológicas que puedan presentarse si se administra junto con otros fármacos con alto riesgo de producir miopatía o miotoxicidad (por ejemplo con estatinas o con algunos antirretrovirales como la zidovudina) en pacientes ancianos o muy polimedicados.

A diferencia de otros antibióticos, como los glucopéptidos, la daptomicina no es nefrotóxica, por lo que no se precisa un ajuste de dosis mientras el aclaramiento de creatinina no se sitúe por debajo de 30 ml/min.

La daptomicina podría presentar algunos inconvenientes que derivan sobre todo de sus aspectos farmacocinéticos:

- Su elevada unión a las proteínas plasmáticas (90%) puede ocasionar la interacción con otros fármacos.
- Debe someterse a un especial control si se administra con otros fármacos que también presenten miotoxicidad (inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fibratos y ciclosporina).
- Hay que tener una especial precaución con aquellos medicamentos que reducen la filtración renal (AINE, inhibidores de la COX-2), ya que la daptomicina se elimina fundamentalmente por esta vía.

Por otro lado, los aspectos más ventajosos de la daptomicina son:

- Mecanismo de acción novedoso, que condiciona la aparición de un menor número de resistencias. Útil, por tanto, en cepas multirresistentes implicadas en algunas de las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas y de las bacteriemias nosocomiales.
- Mayor rapidez de acción. Su efecto bactericida rápido reduce el tiempo que hay que esperar para que desaparez-



ca la infección, acortando la hospitalización y sus costes asociados.

- Menor grado de respuesta inflamatoria e inmunitaria, ya que no se produce lisis celular ni liberación masiva de toxinas bacterianas, aunque se trata de un efecto potencial pendiente de evaluar en cuanto a su trascendencia y extrapolación clínica.
- Mejor perfil de efectos adversos. Su principal reacción adversa, la afectación de la musculatura esquelética, es reversible y controlable monitorizando la CPK. Desaparece tras la interrupción del tratamiento. Además, no presenta riesgo de nefrotoxicidad como ocurre con la vancomicina.
- Ventajas de administración: cómoda pauta de una vez al día y ahorro en cuanto a recursos humanos.
- Existen estudios en marcha sobre el uso de daptomicina en pacientes adultos con infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales complicadas, endocarditis infecciosa y bacteriemias (incluyendo las relacionadas con catéteres vasculares), además de investigaciones especiales en osteomielitis, en meningitis y en técnicas de sellado de catéteres venosos de larga duración.

Todo ello nos lleva a concluir que la daptomicina es una interesante opción para el tratamiento de los pacientes con infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas, y de algunas bacteriemias estafilocócicas, uniéndose al arsenal terapéutico que puede actuar de manera específica sobre grampositivos y permitiendo hacer frente a los patógenos resistentes a las opciones disponibles en la actualidad. No obstante, será la experiencia clínica derivada de su uso en la práctica clínica asistencial la que determine su lugar definitivo en la terapéutica de este tipo de infecciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sun, H.K., Kuti, J.L. *Daptomycin. A novel lipopeptide antibiotic for the treatment of resistant gram-positive infections*. *Formulary* 2003; 38: 634-645.
2. Tedesco, K.L., Rybak, M.J. *Daptomycin*. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 41-57.
3. Morfín, R., Rangel, S., Rodríguez, E. *Infecciones producidas por bacterias grampositivas. Controversias relacionadas al desarrollo de resistencia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 22: 46-50.
4. Arbeit, R.D., Maki, D., Tally, F.P., Campanaro, E., Eisenstein, B.I., and the 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: 1673-1681.
5. Fowler, V.G., Boucher, H.W., Corey, G.R., y cols. *Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-665.
6. Lipsky, B.A., Stoutenburgh, U. *Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: Evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 240-245.
7. Steenbergen, J.N., Alder, J., Thorne, G.M., Tally, F.P. *Daptomycin: A lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 283-288.
8. *Nuevos medicamentos comercializados en España*. *Panorama Actual Med* 2006; 30: 1013-1016.
9. Raghavan, M., Linden, P.K. *Newer treatment options for skin and soft tissue infections*. *Drugs* 2004; 64: 1621-1642.
10. Wootton, M., MacGowan, A.P., Walsh, T.R. *Comparative bactericidal activities of daptomycin and vancomycin against glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus (GISA) and heterogeneous GISA isolates*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4195-4197.
11. French, G.L. *Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections – The potential role of daptomycin*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1107-1117.
12. Martin, E., Stryjewski, L.A., Szczech, D.K. y cols. *Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 190-196.
13. Hidayat, L.K., Hsu, D.I., Quist, R., Shriner, K.A., Wong-Beringer, A. *High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: Efficacy and toxicity*. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138-2144.
14. Small, P.M., Chambers, H.F. *Vancomycin for Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1227-1231.
15. Chang, F.Y., Peacock, J.E. Jr, Musher, D.M. y cols. *Staphylococcus aureus bacteremia: Recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study*. *Medicine (Balt)* 2003; 82: 333-339.
16. González, C., Rubio, M., Romero-Vivas, J., González, M., Picazo, J.J. *Bacteremic pneumonia due to Staphylococcus aureus: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms*. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-1177.
17. Gentry, C.A., Rodvold, K.A., Novak, R.M., Hershov, R.C., Naderer, O.J. *Retrospective evaluation of therapies for Staphylococcus aureus endocarditis*. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 990-997.
18. Fortun, J., Navas, E., Martínez-Beltrán, J. y cols. *Short-course therapy for right-side endocarditis due to Staphylococcus aureus in drug abusers: Cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 120-125.
19. Rubio, M., Romero, J., Corral, O., Roca, V., Picazo, J.J. *Bacteremia by Staphylococcus aureus: Analysis of 311 episodes*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 56-64.
20. Rybak, M.J., Hershberger, E., Moldovan, T., Grucz, R.G. *In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against Staphylococci and Enterococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1062-1066.
21. Morris, J.G. Jr., Shay, D.K., Hebden, J.N. y cols. *Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin*. *Ann Intern Med* 1995; 23: 250-259.
22. Vouillamoze, J., Moreillon, P., Giddey, M., Entenza, J.M. *Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multidrug-resistant enterococci*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1208-1214.

23. Jorgensen, J.H., Crawford, S.A., Kelly, C.C., Patterson, J.E. *In vitro* activity of daptomycin against vancomycin-resistant enterococci of various Van types and comparison of susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3760-3763.
24. Gonzales, R.D., Schreckenberger, P.C., Graham, M.B., Kelkar S., DenBesten, K., Quinn, J.P. *Infections due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium resistant to linezolid*. *Lancet* 2001; 357: 1179.
25. Streit, J.M., Steenbergen, J.N., Thorne, G.M., Alder, J., Jones, R.N. *Daptomycin tested against 915 bloodstream isolates of viridans group streptococci (eight species) and Streptococcus bovis*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 574-578.
26. Pankurch, G.A., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Bactericidal activity of daptomycin against Streptococcus pneumoniae compared with eight other antimicrobials*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 443-446.
27. Ficha Técnica Cubicin®. Laboratorios Novartis Farmacéutica, S.A.
28. Dvorchik, B.H., Brazier, D., DeBruin, M.F., Arbeit, R.D. *Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1318-1323.
29. Benvenuto, M., Benziger, D.P., Yankelev, S., Vigliani, G. *Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 miligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3245-3249.
30. De Ryke, C.A., Sutherland, C., Zhang, B., Nicolau, D.P., Kuti, J.L. *Serum bactericidal activities of high-dose daptomycin with and without coadministration of gentamicin against isolates of Staphylococcus aureus and Enterococcus species*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3529-3534.
31. Bush, L.M., Boscia, J.A., Wendeler, M., Pitsakis, P.G., Kaye, D. *In vitro* postantibiotic effect of daptomycin (LY146032) against *Enterococcus faecalis* and methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1198-1200.
32. Hanberger, H., Nilsson, L.E., Maller, R., Isaksson, B. *Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on Enterococcus faecalis and Staphylococcus aureus demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca<sup>2+</sup> and albumin on these drugs*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1710-1716.
33. Rand, K.H., Houck, H.J. *Synergy of daptomycin with oxacillin and other  $\beta$ -lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2871-2875.
34. Rand, K.H., Houck, H. *Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 530-532.
35. Pankey, G., Ashcraft, D., Patel, N. *In vitro* synergy of daptomycin plus rifampin against *Enterococcus faecium* resistant to both linezolid and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 5166-5168.
36. Mangili, A., Bica, I., Snyderman, R., Hamer, D.H. *Daptomycin-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia*. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1058-1060.
37. Hancock, R.E. *Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens*. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 209-218.
38. Tsuji, B.T., Rybak, M.J. *Short-course gentamicin in combination with daptomycin or vancomycin against Staphylococcus aureus in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2735-2745.
39. LaPlante, K.L., Rybak, M.J. *Impact of high-inoculum Staphylococcus aureus on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4665-4672.
40. Cha, R., Brown, W.J., Rybak, M.J. *Bactericidal activities of daptomycin, quinupristin-dalfopristin, and linezolid against vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3960-3963.
41. Sakoulas, G., Eliopoulos, G.M., Alder, J., Thauvin-Eliopoulos, C. *Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1714-1718.
42. Cottagnoud, P., Pfister, M., Acosta, F. y cols. *Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3928-3933.
43. Gerber, P., Stucki, A., Acosta, F., Cottagnoud, M., Cottagnoud, P. *Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible Staphylococcus aureus in experimental meningitis*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 720-723.
44. Silverman, J.A., Mortin, L.I., VanPraag, A.D.G., Li, T., Alder, J. *Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: In vitro modelling and clinical impact*. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-2152.
45. Louie, A., Kaw, P., Liu, W., Jumbe, N., Miller, M.H., Drusano, G.L. *Pharmacodynamics of daptomycin in a murine thigh model of Staphylococcus aureus infection*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 845-851.
46. Informe EPAR para Cubicin®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)
47. Martone, W.J., Lamp, K.C. *Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and -resistant Staphylococcus aureus: Results from the CORE registry*. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2337-2343.
48. Finney, M.S., Crank, C.W., Segreti, J. *Use of daptomycin to treat drug-resistant Gram-positive bone and joint infections*. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1923-1926.
49. Segreti, J.A., Crank, C.W., Finney, M.S. *Daptomycin for the treatment of Gram-positive bacteremia and infective endocarditis: A retrospective case series of 31 patients*. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 347-352.
50. Mohan, S.S., McDermott, B.P., Cunha, B.A. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic aortic valve endocarditis with paravalvular abscess treated with daptomycin*. *Heart and Lung* 2005; 34: 69-71.
51. Gobernado, M. *Daptomicina. Un antibiótico reevaluado*. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20: 11-18.
52. Wiedemann, B. *Test results: Characterising the antimicrobial activity of daptomycin*. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl. 8): 9-14.
53. Green, M.R., Anasetti, C., Sandin, R.L., Rolfe, N.E., Greene, J.N. *Development of daptomycin resistance in a bone marrow transplant patient with vancomycin-resistant Enterococcus durans*. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12: 179-181.
54. Kaatz, G.W., Lundstrom, T.S., Seo, S.M. *Mechanisms of daptomycin resistance in Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 280-287.

55. Friedman, L., Alder, J.D., Silverman, J.A. *Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2137-2145.
56. Mariani, P.G., Sader, H.S., Jones, R.N. *Development of decreased susceptibility to daptomycin and vancomycin in a Staphylococcus aureus strain during prolonged therapy*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 481-483.