

José Garnacho-Montero¹
 Rosario Amaya-Villar¹
 M^a Luisa Gómez-Grande²
 Vicente Jerez
 Gómez-Coronado³
 Leonardo Lorente-Ramos⁴
 Ana Loza Vázquez⁵
 Antonio Martínez Pellús⁶
 Juan Carlos Pozo Laderas⁷
 Rafael Sierra Camerino⁸
 José Pomares Mora⁹
 M^a Victoria de la Torre
 Prados¹⁰
 Carlos Ortiz Leyba¹

Papel de daptomicina en el tratamiento empírico y dirigido de infecciones por cocos grampositivos del paciente crítico

¹ Unidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

² Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General Universitario. Ciudad Real.

³ Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Infanta Cristina (Badajoz).

⁴ Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. Spain.

⁵ Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

⁶ Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

⁷ Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

⁸ Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

⁹ Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

¹⁰ Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Virgen Victoria de Málaga

RESUMEN

Las infecciones graves causadas por bacterias grampositivas son un problema grave y que se asocia a una elevada mortalidad. Entre ellas, hay que resaltar las causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina siendo la bacteriemia primaria o asociada a catéter o a endocarditis las principales presentaciones. Vancomicina ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección para estas infecciones pero su actividad no es satisfactoria especialmente en caso de SARM con concentración mínima inhibitoria (CMI) > 1 mg/L. Daptomicina es un antibiótico lipopéptido cuyo espectro de acción son las bacterias grampositivas incluyendo SARM y *Enterococcus* spp resistente a glucopéptido. Destacar también que frente a *S. aureus* sensible a meticilina, daptomicina es rápidamente bactericida y más activo que vancomicina y al menos tan activo como las penicilinas isoxazólicas, En el presente artículo se discute el papel de este antibiótico en el tratamiento empírico y dirigido de las infecciones por bacterias grampositivas que afectan a los pacientes críticos.

PALABRAS CLAVES

Daptomicina, bacteriemia, endocarditis, *Staphylococcus aureus*, farmacocinética infección de piel y partes blandas.

Role of daptomycin in the empirical and directed therapy of infections caused by Gram-positive bacteria in the critically ill patient

ABSTRACT

Infections caused by Gram-positive bacteria are a serious problem and is associated with high mortality. Among them,

we should highlight those caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Primary bacteremia, catheter-related bloodstream infections and constitute the main presentations. Vancomycin has traditionally been the treatment of choice for these infections, but its activity is not satisfactory especially in cases of MRSA with minimum inhibitory concentration (MIC) > 1 mg/L. Daptomycin is a lipopeptide antibiotic active against Gram-positive bacteria including MRSA and glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. It is worth mentioning that daptomycin is rapidly bactericidal against methicillin-sensitive *S. aureus*, more potent than vancomycin and at least as active as isoxazole penicillins. This article discusses the role of this antibiotic in the empirical treatment of infections and directed by Gram-positive bacteria affecting critically ill patients.

KEYWORDS

Daptomycin, bacteremia, endocarditis, *Staphylococcus aureus*, pharmacokinetics, skin and soft-tissue infections.

INTRODUCCIÓN

Tanto a nivel mundial como en España, hemos asistido en las últimas décadas a un aumento de las infecciones graves causadas por microorganismos grampositivos, siendo los pacientes críticos, ya sea por la enfermedad de base o por los múltiples procedimientos invasivos a los que son sometidos, especialmente vulnerables para adquirir infecciones por estos patógenos. Los gérmenes principalmente implicados en estas infecciones son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus* spp. Sin embargo, de todos ellos *S. aureus* es el principal patógeno por la gravedad de los cuadros que ocasiona y por la dificultad en su tratamiento. En el año 1959 se introdujo en la práctica clínica la meticilina, penicilina isoxazólica diseñada para eliminar a *S. aureus* productor de penicilinas, aumentando así las posibilidades terapéuticas. Sin embargo, en 1961 se comunicó en Inglaterra, la aparición del primer aislamiento de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La resistencia de *S. aureus* a meticilina aumentó de forma significativa en la década de los 80 y 90, estabilizándose posteriormente. En España la tasa de resistencia a meticilina

Correspondencia:
 Dr. José Garnacho Montero
 Unidad Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias.
 Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital
 Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
 E-mail: jgarnachom@telefonica.net

por *S. aureus* se situaba en el 1,5% en 1986, subió al 17,9% en 1996, posteriormente al 31,2% en 2002 y se sitúa según los últimos datos disponibles en el 29,2% en 2006. Hay que destacar que en las Unidades de Cuidados Intensivos también se ha observado esta estabilización de la resistencia a meticilina y en los últimos años las tasas han descendido al 25-30%^{1,2}

Para tratar estas infecciones causadas por SARM se ha dispuesto tradicionalmente de un antibiótico del grupo de los glucopéptidos, la vancomicina, añadiéndose posteriormente otro antibiótico de este mismo grupo, la teicoplanina. No obstante, se ha puesto de manifiesto que existen fallos terapéuticos al tratar con vancomicina infecciones causadas por SARM. Por ello, en 2006, el *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) de Estados Unidos modificó los puntos de corte de *S. aureus* para vancomicina, considerarán sensibles con CMI ≤ 2 mg/L (antes ≤ 4 mg/L), sensibilidad intermedia CMI entre 4 y 8 mg/L (antes 8 y 16 mg/L) y resistente con CMI ≥ 16 mg/L (antes ≥ 32 mg/L). A pesar de ello, se ha visto que el fallo terapéutico es muy elevado en infecciones con CMI 1-2 mg/L (en rango de sensibilidad según el CLSI) y se ha urgido la necesidad de disponer de nuevas alternativas terapéuticas para estas infecciones^{3,4}. Es importante señalar que el tratamiento previo con vancomicina no reduce la efectividad clínica y microbiológica de daptomicina y que ésta es igualmente eficaz en infecciones graves por SARM independientemente de la CMI a vancomicina⁵.

Afortunadamente y a diferencia de lo que ocurre con otro grupo de patógenos bacterianos como los bacilos gramnegativos, en los últimos años hemos asistido a un incremento de las opciones terapéuticas frente a los cocos grampositivos. Así, se han introducido en la práctica clínica linezolid (primer antibiótico del grupo de las oxazolidinas), tigeciclina (derivado de la minociclina) y daptomicina.

La utilización de cualquier antibiótico implica por parte de los médicos que lo emplea un profundo conocimiento su espectro microbiológico, las propiedades farmacocinético-farmacodinámicas, la eficacia y seguridad clínica así como las indicaciones en las que está aprobada. Otros aspectos como su rapidez de acción, facilidad de utilización o costo deben ser también valorados.

Para los clínicos que deben tratar a pacientes y prescribir el mejor tratamiento, cada vez es más difícil la elección de un antibiótico frente a otras alternativas disponibles. Para ello, son de gran ayuda las guías de práctica clínica y las recomendaciones de expertos que, con diferente metodología, sintetizan el estado del arte con unas recomendaciones que faciliten y permitan al clínico la toma de decisiones. Además, si se trata de pacientes críticos es aún más complicada y determinante la elección del antimicrobiano dada la complejidad de estos pacientes y la importancia vital de la antibioterapia en situaciones de sepsis grave y shock séptico⁶

OBJETIVOS Y SISTEMÁTICA DE LA REUNIÓN

Con estas premisas se llevó a cabo en Sevilla el 23 de Junio de 2010 una reunión de intensivistas expertos en patología infecciosa del paciente crítico. El objetivo de la misma era analizar las indicaciones actuales de la daptomicina para elaborar unas recomendaciones prácticas sobre su uso en las infecciones graves por cocos grampositivos tanto en el tratamiento dirigido como en la terapia empírica de las mismas si hubiera lugar. No se trata de elaborar unas guías de práctica clínica con recomendaciones basadas en la evidencia científica aunque antes de dicha reunión se realizó una búsqueda sistemática de la literatura.

La revisión de la literatura para confeccionar este documento se realizó siguiendo fórmulas previamente recomendadas. Se llevó a cabo una búsqueda computarizada en Medline y Current Contents en el periodo entre Enero de 1975 y Junio de 2010. Las palabras claves (*Key words*) fueron: "bacteremia", "endocarditis", "soft-tissue infection", "meningitis", "*S. aureus*", "*Enterococcus*", "coagulase-negative *Staphylococcus*", "Gram-positive cocci", "vancomycin", "daptomycin", "linezolid", "tigecycline" y "treatment".

DAPTOMICINA: PERFIL DEL ANTIBIÓTICO

La daptomicina es un agente antibacteriano de la familia de los lipopéptidos cíclicos, formado por 13 aminoácidos que contiene un corazón hidrofílico y una cola hidrofóbica. Su espectro antimicrobiano incluye solo bacterias grampositivas: *S. aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* beta-hemolíticos, *S. pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo *viridans*. También presenta actividad sobre *Corynebacterium* spp y *Listeria monocytogenes*, así como microorganismos grampositivos anaerobios (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Peptoestreptococcus* spp y *Propionibacterium* spp). Es importante resaltar que daptomicina posee una buena actividad sobre microorganismos grampositivos con resistencia a los antibióticos de elección en las infecciones por estos microorganismos. Es activo frente a SARM, *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina (VISA, *vancomycin intermediate S. aureus*), *S. aureus* con alto nivel de resistencia a la vancomicina y *Enterococcus* spp resistente a los glucopéptidos⁷.

También es interesante el hecho que frente a *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), daptomicina es rápidamente bactericida y más activo que vancomicina y al menos tan activo como las penicilinas isoxazólicas, como se ha demostrado en diversos modelos experimentales de infecciones^{8,9}

El mecanismo de acción de la daptomicina es diferente de cualquier otro agente antibacteriano. Es un compuesto polar lipofílico, de peso molecular elevado (1.623 Da) que actúa en la membrana citoplasmática sin penetrar en el citoplasma bacteriano. El tallo hidrofóbico de la molécula se inserta irreversiblemente en la membrana celular de la bacteria grampositiva, en un proceso que requiere niveles fisiológicos de

Tabla 1	Daptomicina: Propiedades farmacocinéticas
	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacocinética lineal, vida media 8-9 horas • Unión a proteínas plasmáticas 90-93% • Volumen de distribución bajo (0,1 ml/kg) • Excreción <ul style="list-style-type: none"> Renal 78% Heces 6% • No interactúa con el Citocromo P450 • Inactivada por surfactante pulmonar • Penetración en meninges inflamada: 6%

Tabla 2	Dosificación de daptomicina. Situaciones especiales
	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis aprobada <ul style="list-style-type: none"> – Infección de piel y partes blandas: 4 mg/kg/d – Bacteriemia incluyendo endocarditis: 6 mg/kg/d • Paciente crítico (dosis recomendada). 8-10 mg/kg/d (vigilar estrechamente CPK) • Gran quemado: 10-12 mg/kg/d (primeras 4 semanas) • Obesidad mórbida: Dosis ajustada a peso real • Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina > 30 ml/min: Sin cambios • Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min Dosis requerida administrada cada 48 h • Insuficiencia renal en hemodiálisis: 4-6 mg/kg/48h. Administración tras la hemodiálisis • Insuficiencia renal en HFVVC 4-6 mg/kg/d • Insuficiencia hepática leve-moderada: 4-6 mg/kg/día • Insuficiencia hepática grave (Child Pugh C): No hay datos

calcio. Se postula que los oligómeros formados crean canales de potasio en la membrana, conduciendo a la pérdida de potasio y despolarización de la membrana. La alteración de la síntesis de las macromoléculas dependientes de potasio es la causa de la muerte celular. Ello produce una escasa respuesta inflamatoria, y aunque el mecanismo exacto es desconocido, es posible que haya menos fragmentos bacterianos inflamatorios liberados por la daptomicina que por otros agentes bacterianos. Este es el mecanismo que no produce lisis celular y minimiza la liberación de toxinas bacterianas a la circulación. La acción de la daptomicina es rápidamente bactericida e independiente del inóculo bacteriano. La interacción directa con la membrana sugiere que la daptomicina puede actuar independientemente de la fase de crecimiento o actividad metabólica celular. No está indicada en caso de infecciones pulmonares pues es inactivada por el surfactante pulmonar¹⁰.

Su acción bactericida es concentración dependiente por lo que el parámetro farmacocinético que correlaciona más estrechamente la eficacia antibacteriana de este antibiótico y,

por lo tanto, actúa como predictor de su farmacodinamia antibacteriana es el relación entre el área bajo la curva (ABC) y la CMI. Sus propiedades farmacocinéticas se resumen en la tabla 1. No se metaboliza por los microsomas hepáticos humanos y no inhibe o induce al citocromo P450¹¹, por lo que no existen descritas interacciones con otros fármacos.

Debe monitorizarse los niveles de creatinofosforina (CPK) dado que puede ocasionar daño muscular con elevación de la CPK que revierte tras la suspensión del fármaco. No ocasiona toxicidad hepática o renal. Las dosis aprobadas de daptomicina son de 4-6 mg/kg. Sin embargo, estudios recientes han demostrado la eficacia y seguridad del fármaco cuando se emplea a dosis elevadas de 8 y hasta 10 mg/kg. En estos estudios, la duración media del tratamiento fue de 15 días, solo se detectó como efecto adverso elevaciones de la CPK que afectaron a menos del 5 % de los pacientes^{12,13}. Estas elevaciones se resolvieron tras suspender el fármaco. Los ajustes de dosis en situaciones especiales, incluyendo la depuración extra-renal^{14,15}, se resumen en la tabla 2.

PAPEL DE LA DAPTOMICINA EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO Y DIRIGIDO DE LAS BACTERIEMIAS POR CATÉTER Y LA BACTERIEMIA PRIMARIA

La bacteriemia por catéter sigue siendo un problema grave cuya morbilidad y mortalidad es mayor cuando bacterias de elevada patogenicidad como *S. aureus* son responsables del episodio. La administración temprana de antimicrobianos en el paciente con bacteriemia contribuye a un pronóstico mejor y la bacteriemia por SARM no es una excepción como se ha demostrado recientemente en un estudio con diseño de casos y controles¹⁶. Pero además, en el caso de bacteriemia por SARM se da la particularidad que la tasa de fallo de tratamiento y mortalidad son mayores en episodios tratados con vancomicina cuando la cepa causante de la infección siendo sensible a la misma presenta una CMI >1 mg/L^{3,4,17}. En estos estudios la determinación de la CMI a vancomicina se realizó mediante el método del E-test. En caso de bacteriemia por catéter no debemos olvidar la importancia de la retirada precoz del mismo dado que la demora más allá de 24 horas en su retirada se asocia de forma significativa a una mayor mortalidad¹⁸.

Las características farmacocinéticas y de mecanismos de acción de daptomicina, sobre todo su rápido poder bactericida, sirvieron para apuntar desde el inicio de su desarrollo clínico a que el antibiótico tuviera un papel importante en el tratamiento de bacteriemias por cocos grampositivos. Hay que recordar que daptomicina tiene un volumen de distribución bajo (0,1 ml/Kg) lo que nos indica que permanece especialmente en plasma y tejidos muy vascularizados.

En 2006 se publicó el trabajo que sirvió para la aprobación de daptomicina en bacteriemias y endocarditis derecha¹⁹. Se trata de un estudio multicéntrico, abierto, planteado como de no inferioridad (margen de diferencia 20%), para estudiar la eficacia y seguridad de la daptomicina en el tratamiento de bacteriemias con o sin endocarditis causadas por *S. aureus*. Se

aleatorizaron (en relación 1:1) 236 pacientes, de los cuales a 120 se les administró daptomicina a dosis de 6 mg/kg/día y a 115 pacientes el tratamiento estándar que consistía en vancomicina (1 g/ 12 horas) o penicilina isoxazólica (2 g/ 4 horas) dependiendo de la sensibilidad del microorganismo aislado. Hay que reseñar que la mayoría (93%) de los pacientes que recibieron tratamiento estándar se le asoció gentamicina (1 mg/kg/8h) durante 4 días, ajustando la dosis de acuerdo a la función renal.

La variable principal de medición fue el éxito del tratamiento a los 42 días de finalizado el mismo. Daptomicina no fue inferior que el tratamiento estándar para el tratamiento de bacteriemia y endocarditis derecha por *S. aureus* tanto para los pacientes incluidos con intención de tratar (porcentajes de curación de 44,2 y 41,7% respectivamente; diferencia 2,4% IC 95%: -10,2 – 15,1) como para el grupo de pacientes que completaron el protocolo. Hubo mayores tasas, sin diferencia significativa, de curación con daptomicina de pacientes con infecciones por SARM que con tratamiento estándar (46,7 vs 31%). La disfunción renal fue más frecuente en el grupo de tratamiento estándar (26,3 vs. 11%; $p=0,004$). Por el contrario, la CPK aumentó más en los pacientes tratados con daptomicina que en aquellos que recibieron tratamiento estándar (6,7 vs. 0,9%; $p=0,04$).

Posteriormente, se publicó un sub-análisis de los 65 episodios de bacteriemias causados por SARM. En el caso de bacteriemias no complicadas, la curación clínica fue del 60% con daptomicina y 45% con vancomicina más gentamicina. Si se trataba de bacteriemia complicada, la curación clínica fue del 45% con daptomicina y descendió al 27% con vancomicina más gentamicina²⁰. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas por el reducido tamaño muestral.

Con posterioridad han aparecido varias publicaciones procedentes del registro *Cubicin Outcomes Registry and Experience* (CORE) donde se ha recogido la experiencia clínica con daptomicina en las diferentes indicaciones. Sokoulas nos presentó los datos de 126 pacientes con bacteriemia primaria o asociada a catéter. De ellas, el 33% eran causadas por SARM y el 30% por *Enterococcus* spp resistente a vancomicina. Aunque el 86% recibió daptomicina como tratamiento de rescate, la curación clínica global fue del 89%²¹.

Recientemente, se ha publicado una serie prospectiva de 38 pacientes con cáncer y bacteriemia por catéter por cocos grampositivos y fueron cruzados con 40 controles históricos tratados con vancomicina²². La rapidez de acción de la daptomicina se puso de manifiesto por la mayor tasa de resolución de los síntomas y de curación microbiológica a las 48 horas comparado con los pacientes tratados con vancomicina aunque sin diferencias en los resultados tras una semana de seguimiento. En otro estudio retrospectivo en pacientes con cáncer y neutropenia que incluyó fundamentalmente episodios de bacteriemia, la curación clínica fue del 90%, cifra comparable a la observada en pacientes no inmunodeprimidos²³.

En España se ha recogido de forma retrospectiva la experiencia con daptomicina en 345 pacientes de 49 hospitales. De ellos, 102 pacientes tuvieron bacteriemia por cocos grampositivos (de ellas 42 en UCI). La eficacia clínica global fue del 80%, del 83,3% entre las identificadas en UCI y del 91% cuando se utilizó de primera línea en UCI. No hubo efectos adversos que obligaran a la retirada de daptomicina, aunque en un paciente la CPK aumentó 10 veces²⁴.

Daptomicina también ha sido evaluada como tratamiento de la bacteriemia por *Enterococcus* spp. En un serie retrospectiva en la que daptomicina fue empleada mayoritariamente como tratamiento de rescate (83% de los casos), la curación clínica fue del 87% en caso de bacteriemia por *Enterococcus faecium* y del 90% en caso de *Enterococcus faecalis*²⁵. Asimismo se ha publicado la experiencia con daptomicina para el tratamiento de las bacteriemias por *Enterococcus* spp resistente a vancomicina. En un estudio retrospectivo que incluyó 30 pacientes (20 de ellos en UCI), la curación microbiológica ocurrió en 24 pacientes (80%) y curación clínica en 17 pacientes (59%)²⁶. También de forma retrospectiva en pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp resistente a vancomicina se comparó el linezolid ($n=68$) con daptomicina ($n=30$). La curación microbiológica fue del 90% con daptomicina y del 88,2% con linezolid si bien existió una tendencia no significativa a mayor mortalidad en el grupo de daptomicina (26,7 vs 20,6%)²⁷.

Una propiedad interesante de la daptomicina es su capacidad de erradicar a los microorganismos adheridos en un biofilm incluyendo *S. aureus* y que es superior a la que presenta la vancomicina^{28,29}. Ello apoyaría su uso en episodios de bacteriemia asociada a catéter si no se pudiera retirar el mismo e incluso puede emplearse localmente (*antibiotic lock-therapy*)³⁰, aunque falta experiencia clínica para poder recomendar este uso.

Por último, comentar que dos guías clínicas españolas recientes recomiendan daptomicina en caso de sospecha de bacteriemia por SARM^{31, 32}. Igualmente, una Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante considera que, dado además la alta tasa de infecciones por SARM, daptomicina es el tratamiento empírico de elección en caso de sospecharse una bacteriemia por catéter en paciente en hemodiálisis³³.

Recomendaciones

Aunque vancomicina ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección de la bacteriemia por SARM, hoy en día se considera que no es un tratamiento óptimo por la elevada tasa de fallos terapéuticos especialmente cuando los aislamientos presentan CMI > 1 mg/L. Se recomiendan alcanzar una relación ABC/CMI > 400 para obtener la curación clínica, lo que para cepas con CMI ≤ 1 mg/L se obtiene con concentraciones séricas de vancomicina en el valle de 15-20 mg/L. Por el contrario, en caso de cepas con CMI de 2 mg/L, para alcanzar el mismo cociente sería necesario mantener la

Tabla 3	Recomendaciones para uso empírico de daptomicina en pacientes con sospecha de bacteriemia relacionada con catéter
<ul style="list-style-type: none"> • Clínica de sepsis grave o shock séptico y alguna de las siguientes situaciones <ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia renal aguda (Filtrado Glomerular < 50 ml/min) – Paciente en hemodiálisis – Uso concomitante de fármacos nefrotóxicos – Brote de SARM en la Unidad – Prevalencia de SARM > 10% con CMI a vancomicina > 1 mg/L – Paciente portador de SARM • Siempre en caso de <ul style="list-style-type: none"> – Imposibilidad de retirada del acceso venoso – Alergia a vancomicina 	

concentración sérica de vancomicina en el valle entre 30 y 40 mg/L. El empleo de estas dosis elevadas se asocia a mayor toxicidad renal y ótica.

Por ello, el panel recomienda que en el caso de sospecha clínica de bacteriemia relacionada con catéter, además de retirar dicho acceso vascular, debe siempre cubrirse los cocos grampositivos con vancomicina pero recomienda emplear empíricamente daptomicina para optimizar la cobertura de SARM en determinadas circunstancias clínicas que se resumen en la tabla 3.

El tratamiento dirigido debe ajustarse a los datos proporcionados por el hemocultivo y antibiograma, teniendo

especial interés los valores de CMI a vancomicina en caso de SARM. Obviamente, en caso de aislarse *S. aureus* sensible a meticilina, debe emplearse la cloxacilina. En caso de alergia demostrada a beta-lactámicos, daptomicina sería una opción a considerar en caso de bacteriemia por *S. aureus* sensible a meticilina. Si el patógeno aislado es SARM con CMI ≤ 1 mg/L se debe tratar con vancomicina siendo la daptomicina el tratamiento de elección en caso de bacteriemia por SARM con CMI > 1 mg/L o en caso de insuficiencia renal aguda, disfunción renal si se emplea otros fármacos nefrotóxicos o si existe alergia a vancomicina (figura 1). El panel considera que en caso de imposibilidad de retirada del catéter, daptomicina debería ser el tratamiento de elección por su elevada acción en el biofilm.

Hay discrepancias entre los resultados obtenidos por diferentes métodos para la determinación de la CMI de vancomicina (microdilución y E-test) en *S. aureus*. El panel recomienda que el método a emplear para la determinación de la CMI a vancomicina sea el E-test, pues es con el que se han realizado los estudios que demuestran la mayor tasa de fallo de tratamiento y mortalidad cuando la CMI es >1 mg/L.

En cuanto a la bacteriemia por *Enterococcus* spp, daptomicina constituye hoy en día una alternativa eficaz y que debe contemplarse en aquellos episodios causados por cepas resistentes a ampicilina y en situación clínica que desaconseje el uso de vancomicina (insuficiencia renal aguda, disfunción renal y uso de otros agentes nefrotóxicos o alergia a la misma).

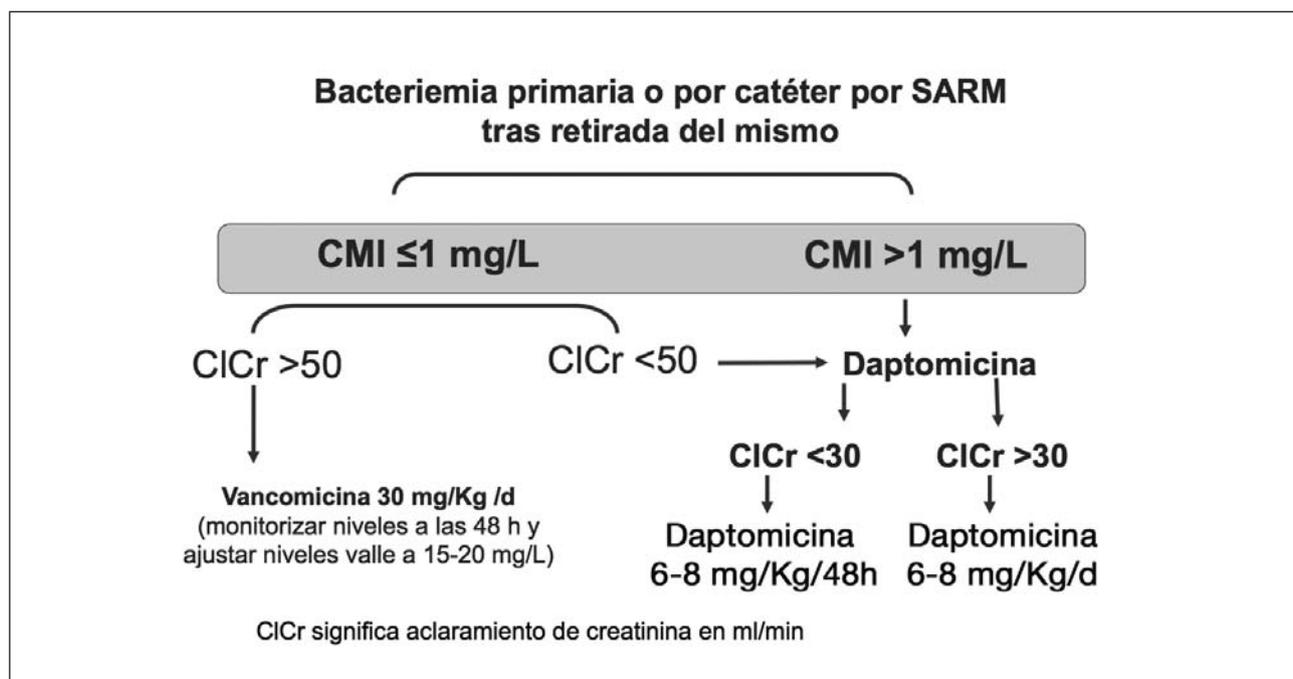


Figura 1

Algoritmo de tratamiento de la bacteriemia por SARM

PAPEL DE LA DAPTOMICINA EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO Y DIRIGIDO DE LAS ENDOCARDITIS

Aproximadamente, el 80% de todas las endocarditis cursan con hemocultivos positivos. De ellos, los principales agentes etiológicos son los cocos grampositivos: *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp y *Enterococcus* spp que causan el 90% de los episodios con documentación microbiológica. Se han producido cambios importantes en la etiología de la endocarditis en las últimas décadas ya que en la actualidad *S. viridans* es responsable ya de sólo un 10% de los episodios mientras que los *Staphylococcus* spp causan cerca del 60% de los casos³⁴.

De ellos, sin duda, hay que resaltar por su gravedad las endocarditis originadas por *S. aureus* que causan cuadros de endocarditis aguda con rápida destrucción valvular y cuadros de insuficiencia cardiaca, siendo la endocarditis por *S. aureus* un factor independiente de mortalidad según ha demostrado un estudio multicéntrico realizado en Andalucía³⁵. Es aún más grave la endocarditis por SARM cuya incidencia ha aumentado en los últimos años y de pronóstico sombrío. El tratamiento de elección en estos cuadros ha sido tradicionalmente la vancomicina. Sin embargo, este antibiótico penetra mal en las vegetaciones y presenta una elevada tasa de fallos terapéuticos y mortalidad.

Al igual que en el caso de la bacteriemia, la endocarditis por SARM tratada con vancomicina presenta peores resultados que las tratadas con cloxacilina, incluso si ello se produce solo en el periodo inicial hasta conocer los datos del antibiograma. En un estudio realizado en adictos a drogas con endocarditis, el tratamiento inicial con vancomicina de los episodios causados por SARM se asoció de una mortalidad mayor, a pesar de que cuando se conoció el resultado del antibiograma se sustituyó la vancomicina por un beta-lactámico³⁶.

Los estudios experimentales sugieren superioridad de la daptomicina sobre la vancomicina en la endocarditis por SARM^{37,38}. Sin embargo, el ensayo clínico que permitió la autorización de la daptomicina solo demostró su no inferioridad respecto a vancomicina en la endocarditis derecha. Dicho estudio incluyó únicamente a 53 pacientes con endocarditis infecciosas (35 endocarditis derechas y 18 izquierdas). En los pacientes con endocarditis derecha las tasas de curación con daptomicina y el comparador fueron similares (42 vs 44%), sin diferencias tampoco en los casos de embolismos sépticos pulmonares asociados a la endocarditis derecha. En el caso de la endocarditis izquierda si bien el número de pacientes incluidos fue muy reducido, los resultados fueron muy pobres en ambos brazos del estudio (11 vs 22%)³⁹. Por el contrario, estudios observacionales posteriores sugieren la efectividad de la daptomicina en la endocarditis izquierda por cocos gram-positivos multi-resistentes^{40,41}. Un reciente documento de consenso español recomienda el uso de daptomicina a 10 mg/kg en pacientes con endocarditis izquierda por SARM con un nivel de recomendación C-III³².

Recomendaciones

En el paciente con sospecha de endocarditis sin síntomas agudos, no es necesario el tratamiento empírico pudiéndose esperar 1-3 días el resultado de los hemocultivos. En el caso de un paciente en situación grave no es posible esperar a conocer el resultado de los hemocultivos y debemos instaurar tratamiento empírico. En caso de alergia a la penicilina o alta sospecha de SARM (por ejemplo en endocarditis asociada a la asistencia sanitaria o en adictos a droga por vía parenteral), se puede emplear vancomicina más gentamicina. Hay que tener muy presente que esta opción terapéutica puede ser especialmente sub-óptima para los pacientes con endocarditis causada por SARM o en caso de SARM con CMI a vancomicina elevada. Inicialmente, en las formas graves el panel recomienda el empleo de daptomicina (10 mg/kg) que estaría especialmente indicado su uso en caso de riesgo de toxicidad renal asociada a la vancomicina más aminoglucósido y que además proporcionaría una cobertura eficaz empírica en caso de SARM, además de cubrir la posibilidad de SARM con CMI > 1 mg/L a vancomicina. Hay que tener presente que la endocarditis por patógenos "difíciles de tratar" como es el caso de SARM es indicación de cirugía urgente.

Una vez identificado el patógeno se debe ajustar el tratamiento antibiótico. La figura 2 resume nuestras recomendaciones en caso de endocarditis por SARM. Destacar que pensamos no se debe utilizar vancomicina en endocarditis por SARM y alergia a los beta-lactámicos por el aumento de mortalidad asociado a su uso siendo en este caso daptomicina la opción recomendada. En la endocarditis por SARM debe indicarse cirugía urgente y continuar tratamiento antibiótico al menos 6 semanas. Puede actuarse al tener disponible la CMI a vancomicina como se muestra en la figura 1 para la bacteriemia por SARM, aunque dada la elevada mortalidad y los pobres resultados con vancomicina, el panel recomienda, al menos las primeras semanas, administrar daptomicina a 10 mg/kg/día. La endocarditis causada por *Enterococcus* spp también es una infección grave y sus pautas de tratamiento se resumen en la tabla 4. Otros cocos grampositivos crean menos problemas de tratamiento y quedan fuera del objetivo de este proyecto la recomendación de sus pautas de tratamiento.

Un aspecto no exento de controversia es si puede emplearse daptomicina en pacientes con endocarditis izquierda, dado que solo tiene aprobado su uso en caso de endocarditis del lado derecho. El panel consideró que, si bien los datos del ensayo clínico no demostraron su eficacia respecto a vancomicina en caso de endocarditis izquierda, ello se debe al muy reducido tamaño muestral sin perder de vista la gravedad de esta infección cuando está causada por SARM y el papel determinante en el pronóstico de la cirugía. Por ello, y dado el pobre pronóstico de estos pacientes, la fisiopatología de la endocarditis, los datos experimentales y los estudios observacionales, no hay razón para restringir su uso a las infecciones del lado derecho pudiendo emplearse en las situaciones antes señaladas en las endocarditis izquierdas.

Tabla 4	Recomendaciones para el tratamiento de la endocarditis por <i>Enterococcus spp</i>
Sensible a ampicilina y aminoglu- cósidos	Ampicilina + gentamicina (en 3 dosis) o estreptomicina 4-6 semanas (en caso de alto nivel de resistencia a la gentamicina (CMI>500 mg/L) o ampicilina + ceftriaxona si hay riesgo de nefrotoxicidad 4-6 semanas
Sensible a ampicilina en paciente alérgico a beta-lactámico	Vancomicina 6 semanas + gentamicina (en 3 dosis) 6 semanas o daptomicina + gentamicina
Resistencia de alto nivel a amino- glucósidos	Ampicilina + ceftriaxona 4-6 semanas
Resistente a ampicilina, sensible a aminoglu- cósidos	Vancomicina 6 semanas + gentamicina (en 3 dosis) 6 semanas
Resistencia a vancomicina ampicilina y aminoglu- cósidos	Linezolid ≥8 semanas Daptomicina ≥8 semanas o ampicilina +ceftriaxona o imipenem ≥8 semanas

PAPEL DE LA DAPTOMICINA EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO Y DIRIGIDO DE LAS INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

Las infecciones de piel y partes blandas son típicamente polimicrobianas en las que la participación de cocos grampositivos es habitual. Aunque en países como Estados Unidos es elevada la incidencia de infecciones de piel y partes blandas comunitarias causadas por SARM⁴², esto no ocurre en nuestro país, quizás con la excepción de las infecciones que afectan a adictos a drogas por vía parenteral⁴³. Por contra, SARM es patógeno habitual en el caso de infecciones de adquisición hospitalaria y en general las relacionadas con la asistencia sanitaria⁴⁴.

La eficacia de la daptomicina empleada a dosis de 4 mg/kg/día ha sido comparada con el tratamiento estándar (vancomicina o penicilinas isoxazólicas) en dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en fase III que incluyeron pacientes hospitalizados con infecciones complicadas de piel y partes blandas y que fueron publicados conjuntamente⁴⁵.

Un total de 1.092 pacientes recibieron al menos una dosis de antibiótico conformando la población para realizar el análisis por intención de tratar. Los dos ensayos, individual y colectivamente, cumplieron los criterios predefinidos para demostrar que la eficacia de la terapia con daptomicina no es inferior a la de la terapia convencional. Para el conjunto de la población por intención de tratar, las tasas de éxito fueron 71,5% para daptomicina y del 71,1% para el comparador (IC

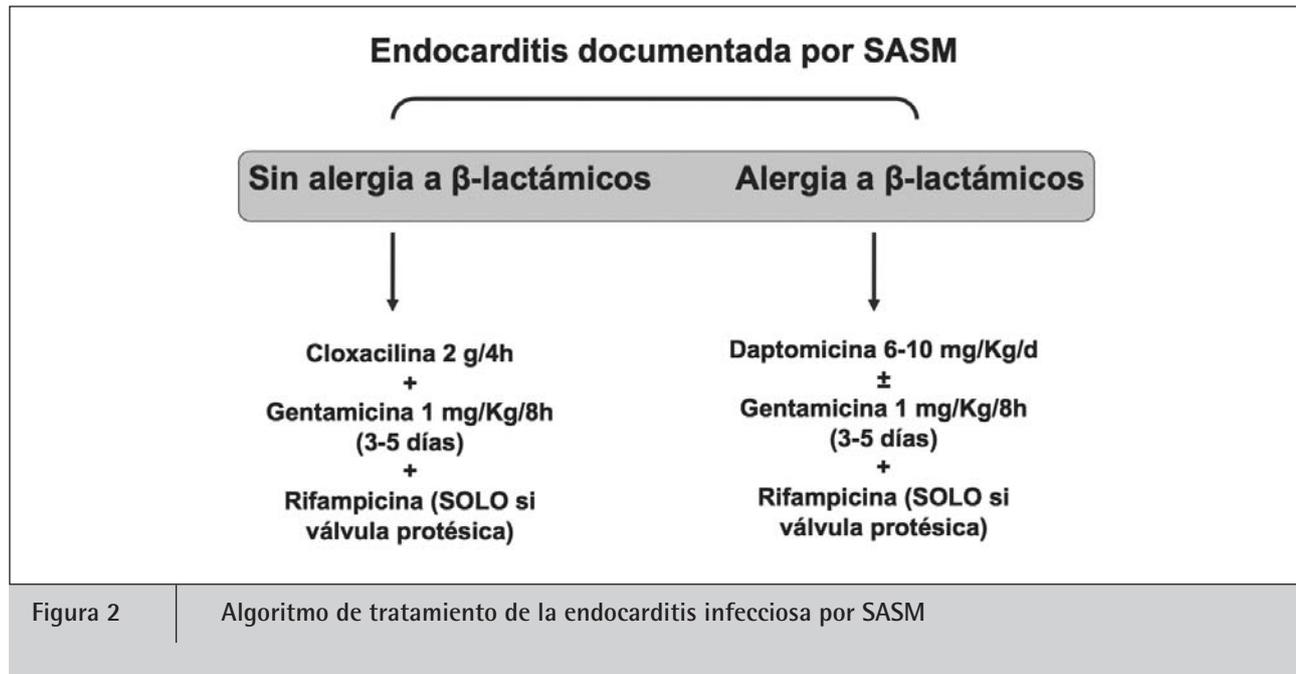
95%, -5,8 - 5,0), y para la población clínicamente evaluable, las tasas de éxito fueron 83,4% y 84,2% (IC 95%, -4,0 - 5,6) respectivamente.

Posteriormente, se publicaron los datos de las infecciones de partes blandas recogidos en el registro CORE. Se incluyeron 577 pacientes de los cuales 522 fueron evaluables. Se obtuvo la documentación microbiológica en el 65%, SARM se aisló en un total de 213 pacientes, calificándose la infección como complicada en 144 casos. En las infecciones por SARM, la curación clínica se obtuvo en el 97 y 99% de los casos de infección complicada y no complicada respectivamente. La curación clínica del grupo total fue del 97%. La mediana de duración del tratamiento fue de 12 días⁴⁶.

Un estudio incluyó 53 pacientes que recibieron daptomicina (4 mg/kg/día) por infección complicada de partes blandas y fue comparado con un grupo control histórico (212 pacientes) que habían sido tratados con vancomicina. Las tasas de curación clínica fueron similares al final de tratamiento en ambos grupos, pero la duración del tratamiento antibiótico y de la estancia hospitalaria fue significativamente menor con daptomicina. Por ello, aunque el costo de la medicación antiestafilocócica fue superior en el grupo que recibió daptomicina, los costos totales fueron significativamente menores en este grupo comparado con la cohorte histórica que recibió vancomicina (5.037 vs. 7.552\$; p<0.001). Una de las debilidades importantes de este estudio es que el porcentaje de pacientes con infección por SARM fue significativamente mayor (75 vs 42%; p<0,001) en el grupo histórico que recibió vancomicina⁴⁷. Recientemente, un metaanálisis a partir de cuatro estudios comparó daptomicina con vancomicina o penicilina semi-sintética, incluyendo un total de 1.557 pacientes, observándose igual eficacia clínica aunque la curación fue más rápida en el grupo de daptomicina⁴⁸.

Podemos también considerar en este apartado las infecciones del sitio quirúrgico, de gran relevancia en el día a día por su frecuencia y morbilidad asociada. Recientemente se ha publicado un estudio con 104 pacientes con infección de sitio quirúrgico (superficial 37%, profunda 37% y de órgano/espacio 27%) incluidos en el registro CORE. La tasa global de éxito del 91%, incluso en tratamiento de rescate por mala respuesta a la vancomicina (curaron diez de los once pacientes), si bien hay que señalar que sólo un 12% de los pacientes estaban en UCI⁴⁹.

Además de daptomicina, los otros dos antibióticos que recientemente se han introducido (linezolid y tigeciclina) tienen indicación en infecciones de piel y partes blandas. En el tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas producidas por SARM^{50,51}, linezolid ha obtenido resultados de eficacia clínica superiores a los de vancomicina y ha erradicado con mayor frecuencia a *S. aureus* de heridas infectadas⁵². Con respecto a tigeciclina, ésta se ha mostrado igual de eficaz que vancomicina en el tratamiento de la infección de piel y partes blandas complicada⁵³.



Recomendaciones

Es necesario conocer los datos epidemiológicos locales que nos permitan saber la prevalencia de los distintos patógenos y el antibiótico óptimo, según el perfil de resistencia de los microorganismos. Estos datos son imprescindibles para determinar, por ejemplo, cuándo es necesario cubrir empíricamente en SARM. El panel cree que en nuestro país no está indicado la cobertura empírica de SARM en la infecciones de piel y partes blandas comunitarias dada la muy escasa participación en estas infecciones de este patógeno. Una excepción serían las infecciones que afectan a adictos a drogas por vía parenteral, donde la prevalencia de la infección por SARM en infecciones adquiridas en la comunidad hace recomendable su cobertura empírica.

El panel considera que linezolid debe ser primera línea de tratamiento empírico dado que ha demostrado superioridad respecto a vancomicina en las infecciones de piel y partes blandas causadas por SARM. En este contexto, daptomicina es una alternativa a linezolid en caso de efectos adversos teniendo en cuenta especialmente su rapidez de acción. Sería también recomendable el empleo de daptomicina si la infección cursa con bacteriemia acompañante. Tigeciclina es una buena opción en caso de infección polimicrobiana especialmente si se incluyen anaerobios o patógenos de difícil tratamiento como *A. baumannii* que también pueden quedar cubiertos por este derivado de las tetraciclinas.

En el tratamiento dirigido debe actuarse de forma similar a lo descrito anteriormente. En infecciones de piel y partes blandas por SARM también se ha demostrado que la eficacia de daptomicina es similar en aislamientos con CMI < 2 o \geq 2mg/L a vancomicina⁵.

PAPEL DE LA DAPTOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Las infecciones del SNC por *S. aureus* o *Enterococcus* spp afectan especialmente a pacientes neuroquirúrgicos portadores de shunt (tanto de derivación interna como externa) o tras traumatismo craneal. La mortalidad de estas infecciones, especialmente si es causada por SARM o *Enterococcus* spp resistente a ampicilina, es elevada lo cual se explica en parte por la enfermedad de base, pero también contribuye la escasa penetración en el SNC de la vancomicina.

La información de que se disponen respecto a la utilidad de daptomicina en este tipo de infecciones es muy escasa y se limita a algún estudio experimental y series de casos con un reducido número de pacientes. A pesar de la escasa penetración de la daptomicina en el SNC (ver tabla 1), un estudio realizado en un modelo de meningitis por SARM en conejos, muestra que daptomicina por vía intravenosa redujo el recuento bacteriano en el LCR de forma más significativa que la vancomicina empleada igualmente por vía venosa⁵⁴.

Recomendaciones

El panel considera que, hoy en día, no puede recomendarse el uso de daptomicina en el tratamiento empírico de una infección del SNC. Solamente sería planteable como uso compasivo en infecciones causadas por SARM o *Enterococcus* spp multi-resistente en caso de fallo terapéutico con vancomicina. En estos casos, puede emplearse daptomicina o linezolid y considerar añadir vancomicina por vía intratecal.

PAPEL DE LA DAPTOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL PACIENTE QUEMADO

S aureus es el patógeno más frecuentemente implicado en las infecciones de heridas del paciente quemado y con frecuencia cursa con bacteriemia acompañante⁵⁵. La farmacocinética de la daptomicina en el paciente gran quemado ha sido evaluada en un estudio que incluyó 9 pacientes con quemaduras de segundo o tercer grado. Se observó una reducción de la concentración máxima de la droga y del área bajo la curva del 44 y 47% respectivamente, concluyendo los autores que en estos pacientes se requieren dosis de 10-12 mg/kg de daptomicina para alcanzar niveles séricos similares a 6 mg/kg en voluntarios sanos⁵⁶. Del mismo modo, se comprobó que estas alteraciones de la farmacocinética desaparecen progresivamente por lo que a partir de la cuarta semana pueden utilizarse dosis convencionales. Recientemente se ha publicado la experiencia con daptomicina en el tratamiento de infecciones de heridas en una Unidad de Quemados. Se incluyeron 47 pacientes siendo *S. aureus* el patógeno más frecuentemente implicado (el 54% eran SARM) con una tasa global de curación del 98%⁵⁷.

Recomendaciones

En las infecciones de piel y partes blandas que afectan al paciente con quemaduras debemos cubrir empíricamente SARM. Las recomendaciones del panel para estos pacientes son superponibles a las expuestas en el apartado de infecciones de piel y partes blandas. Si se emplea daptomicina en las fases iniciales el panel recomienda administrar dosis elevadas de 10-12 mg/kg/día que pueden reducirse a la dosis convencional pasado el periodo de las cuatro primeras semanas tras la quemadura.

PAPEL DE LA DAPTOMICINA EN EL TRATAMIENTO DIRIGIDO DE INFECCIONES CON *STAPHYLOCOCCUS COAGULASA NEGATIVO*

Staphylococcus coagulasa negativo son causantes principalmente de bacteriemias relacionadas con catéter, donde representan el primer agente etiológico en todas las series². Son gérmenes de baja patogenicidad y un número importante de estos episodios se solucionan al retirar el dispositivo intravascular. Sin embargo, en ocasiones suponen un problema clínico relevante especialmente en el huésped inmunodeprimido o en caso de imposibilidad de retirada del dispositivo. En nuestro país, recientemente Picazo et al. han comunicado que el 100% de los aislamientos de SCN son sensibles a vancomicina y daptomicina mientras que el 0,2% y 0,5% son resistentes a teicoplanina y linezolid, respectivamente⁵⁸.

Una de las características patogénicas principales de los *Staphylococcus coagulasa negativo* es su alta capacidad de unirse a materiales plásticos y formar biopelícula, de donde son difícilmente erradicados por los antibióticos. Daptomicina, en

concentraciones alcanzables durante el tratamiento, ocasiona una inhibición de la síntesis de biopelículas inducidas por *Staphylococcus epidermidis* tanto sensibles como resistentes a metilicina^{29,59}.

Diversas series de casos han demostrado la efectividad de daptomicina en el tratamiento de bacteriemia e infecciones de piel y partes blandas causadas por *Staphylococcus coagulasa negativo*^{21,60,61}. También se ha comunicado el tratamiento exitoso con daptomicina en caso de endocarditis por *S. epidermidis*⁶². Ello confirma los resultados de un reciente estudio experimental que en un modelo animal de endocarditis por *S. epidermidis* resistente a metilicina y con susceptibilidad intermedia a vancomicina (CMI= 8 mg/L) ha demostrado la efectividad de la daptomicina⁶³.

Recomendaciones

El panel considera que las principales indicaciones para el empleo de daptomicina en infecciones por *Staphylococcus coagulasa negativo* serían los casos de bacteriemia relacionada con catéter con imposibilidad de retirada del mismo o en caso de resistencia a metilicina e intolerancia grave a los glucopéptidos. Resaltar que en el caso de *Staphylococcus coagulasa negativo* no se ha demostrado la relación entre fallo de tratamiento y valores de la CMI a vancomicina dentro de los rangos de susceptibilidad como ocurre en el SARM por lo que este parámetro no debe ser tenido en cuenta. Igualmente, podría ser una opción en caso de intolerancia o toxicidad a vancomicina en la endocarditis por *Staphylococcus coagulasa negativo*.

CONCLUSIONES

En definitiva, daptomicina es una opción terapéutica muy interesante para el intensivista por ser activa frente a grampositivos multi-resistentes, su rápida acción bactericida sin exacerbar la respuesta inflamatoria, su facilidad de uso, ausencia de interacciones y su perfil de seguridad (no se asocia a fracaso renal, hepático o hematológico). Precisa la monitorización frecuente de los niveles de CPK, especialmente si empleamos dosis elevadas. En este artículo hemos repasado las indicaciones a la luz de los estudios experimentales y clínicos que hoy en día tiene este antibiótico en las infecciones por grampositivos que afectan al paciente crítico. La bacteriemia primaria o asociada a catéter y la endocarditis causadas por *S. aureus* en general y por SARM en particular son entidades de difícil manejo y con una elevada mortalidad cruda y atribuible. En ellas, daptomicina constituye una opción de primera línea siendo especialmente interesante su uso en el tratamiento empírico. También se debe considerar en el tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas y en determinadas situaciones como la bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativo* en caso de fallo de tratamiento de vancomicina o por imposibilidad de retirada del

dispositivo intravascular donde la efectividad de daptomicina en la biopelícula puede lograr la curación de la infección.

AGRADECIMIENTOS

La presente iniciativa ha contado con el apoyo logístico de Novartis España que en ningún caso ha influido en las deliberaciones o en la redacción del texto.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Cerdá E, Sánchez Godoy J et al. Infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* en pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 641-6.
- Alvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Insausti Ordeñana J, López Pueyo MJ; Grupo de Estudio ENVIN-HELICS. Epidemiología de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares en pacientes críticos ingresados en servicios de medicina intensiva. *Med Intensiva* 2010; 34:437-45.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166:2138-44.
- Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3315-20.
- Crompton JA, North DS, Yoon M, Steenbergen JN, Lamp KC, Forrest GN. Outcomes with daptomycin in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections with a range of vancomycin MICs. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1784-91
- Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-51.
- Hair PI, Keam SJ. Daptomycin: a review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Drugs* 2007; 67:1483-1512.
- Cantoni L, Glauser MP, Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin, and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:2348-53.
- Mortin LI, Li T, Van Praagh AD, Zhang S, Zhang XX, Alder JD. Rapid bactericidal activity of daptomycin against methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* peritonitis in mice as measured with bioluminescent bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1787-94.
- Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191:2149-52.
- Oleson FB, Berman CL, Li AP. An evaluation of the P450 inhibition and induction potential of daptomycin in primary huamn hepatocytes. *Chem-Biol Interact* 2004; 150:137-47.
- Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 177-80.
- Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (> or =8 mg/kg) daptomycin therapy. *Ann Pharmacother*. 2009 Jul; 43(7):1211-9.
- Burkhardt O, Joukhadar C, Traunmüller F, Hadem J, Welte T, Kelstein JT. Elimination of daptomycin in a patient with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:224-5
- Churchwell MD, Pasko DA, Mueller BA. Daptomycin clearance during modeled continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2006; 24:548-54
- Marchaim D, Kaye KS, Fowler VG, Anderson DJ, Chawla V, Golan Y et al. Case-control study to identify factors associated with mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:747-52.
- Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:193-200
- Garnacho-Montero J, Aldabó-Pallas T, Palomar M, Vallés J, Almirante B, Garcés R et al. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2008; 34: 2185-93
- Fowler VG Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355:653-65.
- Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Campion M, Eisenstein BI, Vigianni GA et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1413-21.
- Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med* 2007; 120(Suppl 1):S21-27.
- Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:182-6.
- Rolston KV, McConnell SA, Brown J, Lamp KC. Daptomycin use in patients with cancer and neutropenia: data from a retrospective registry. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8:249-56.
- Alvarez-Lerma F, Luque P, Labayen F, Perez D, Olivencia L, Rodríguez A et al. Daptomicina para el tratamiento de la bacteriemia por cocos grampositivos en pacientes críticos (B-CGP): Experiencia clínica en España. XLV Congreso de la SEMICYUC 2010. *Medicina Intensiva* 2010;34:25 (Póster nº 63)

25. Mohr JF, Friedrich LV, Yankelev S, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE). *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 543-38.
26. Gallagher JC, Perez ME, Marino EA, LoCastro LG, Abrardo LA, MacDougall C. Daptomycin therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a retrospective case series of 30 patients. *Pharmacotherapy* 2009; 29:792-9
27. Mave V, García-Díaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid?. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:175-80.
28. Edmiston CE Jr, Goheen MP, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg* 2006; 192: 344-54.
29. Roveta S, Marchese A, Schito GC. Activity of daptomycin on biofilms produced on a plastic support by *Staphylococcus* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 321-8.
30. LaPlante KL, Mermel LA. In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2239-46.
31. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Alvarez-Lerma F et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2008;21:234-58.
32. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:105-15.
33. Ocharan-Corcuera J, Foraster A, Monfá JM, Hernández-García E, Barberán J, Andrés E et al. Actitudes frente a la infección en diálisis. *Dial Traspl* 2010; 31:89-100
34. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:463-73.
35. Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Estudio de las Infecciones Cardiovasculares de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis.* 2010 Jan 22;10:17.
36. Lodise Jr TP, McKinnon PS, Levine DP, Rybak MJ. Impact of empirical-therapy selection on outcomes of intravenous drug users with infective endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3731-3.
37. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Alder J, Eliopoulos CT. Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1714-8.
38. Marco F, de la Mària CG, Armero Y, Amat E, Soy D, Moreno A et al. Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:2538-43.
39. Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, Cabell C, Hoen B, Miró JM et al. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:498-503.
40. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007; 120(Suppl 1):S28-33.
41. Alarcón A, Valerio M, Sousa D, Arnaiz A, Montejo-Baranda M, Moreno M, Goenaga M et al. Uso de daptomicina en endocarditis izquierda. Experiencia de una cohorte multicéntrica en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(Espec Cong 1):27
42. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med* 2006; 144:309-17.
43. Imaz A, Pujol M, Barragán P, Domínguez MA, Tiraboschi JM, Podzamczar D. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2010; 12:153-63.
44. Rodríguez-Baño J, Angeles Domínguez M, Blas Millán A, Borraz C, Pau González M, Almirante B et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1111-8.
45. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1673-81.
46. Owens RC, Jr., Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. *Am J Med* 2007; 120:S6-12.
47. Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G Jr, Rose W, Wilson RF et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy* 2007;27:1611-8.
48. Bliziotis IA, Plessa E, Peppas G, Falagas ME. Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 97-106.
49. Chamberlain RS, Culshaw DL, Donovan BJ, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of surgical site infections. *Surgery* 2009; 146: 316-24.
50. Itani KM, Weigelt J, Li JZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:442-8.
51. Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2260-6.
52. Weigelt J, Kaafarani HM, Itani KM, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg* 2004;188:760-6.

53. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP et al. Tigecycline 305 cSSSI Study Group. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4658-66
54. 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; 57:720-3.
55. Church D, Elsayed S, Reid O, et al. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 403- 434.
56. Mohr JF 3rd, Ostrosky-Zeichner L, Wainright DJ, Parks DH, Hollenbeck TC, Ericsson CD. Pharmacokinetic evaluation of single-dose intravenous daptomycin in patients with thermal burn injury. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1891-3.
57. Friedman BC, Mendez-Vigo L, Wilson J, Yankelev S. A retrospective review of clinical experience with daptomycin for a variety of wound types in a burn and wound care facility. *South Med J* 2010; 103: 748-52.
58. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López F, Gómez M; Grupo VIRA. Actividad comparativa de la daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente meticilina y frente a estafilococos coagulasa negativa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 13-16.
59. Stewart PS, Davison WM, Steenbergen JN. Daptomycin rapidly penetrates a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3505-07.
60. Beiras-Fernandez A, Kur F, Kiefer S, Sodian R, Schmoeckel M, Weis M et al. Multidrug-resistant gram-positive infections in patients with ventricular assist devices: the role of daptomycin. *Transplant Proc* 2009; 41:2589-91.
61. Schmitto JD, Popov AF, Sossalla ST, Coskun KO, Mokashi SA, Wintner A et al. Daptomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* saphenectomy wound infection after coronary artery bypass graft operation (CABG): a case report. *J Cardiothorac Surg* 2009 ;4 :47.
62. Bassetti M, Mikulska M, Schenone E, Nicolini L, Viscoli C. Long course of daptomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* endocarditis and spondylodiscitis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:290-1.
63. García-de-la-Mària C, Marco F, Armero Y, Soy D, Moreno A, del Río A et al. Daptomycin is effective for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2781-6.