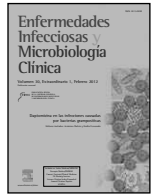




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Tratamiento con daptomicina en pacientes con bacteriemia

Pedro Llinares^{a,*} y José Antonio Iribarren^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Donostia, Instituto de Investigación BioDonostia, San Sebastián, España

RESUMEN

Palabras clave:

Daptomicina
Vancomicina
Bacteriemia
Grampositivos
SARM

Las bacteriemias comunitarias asociadas a cuidados sanitarios y, muy especialmente, las de origen nosocomial están causadas principalmente por microorganismos grampositivos, destacando dentro de este grupo *Staphylococcus* spp., con una incidencia de resistencia a metilicina de alrededor del 30% en *S. aureus* y del 70% en estafilococos coagulasa negativa, que es superior en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Vancomicina ha sido el antibiótico más utilizado en estas situaciones, pero su toxicidad, especialmente renal, y las comunicaciones de fracasos al utilizar este antibiótico para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* resistente a la metilicina (SARM) y con concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina > 1 mg/l ha llevado a la búsqueda de otros tratamientos. Daptomicina es un nuevo antibiótico lipopéptido que ha demostrado no inferioridad a vancomicina en un ensayo clínico pivotal en pacientes con bacteriemia y endocarditis derecha por *S. aureus*. Guías y consensos recientes posicionan a daptomicina como la alternativa ideal en estas situaciones, indicando su utilización en la bacteriemia por SARM, con una CMI a vancomicina > 1 mg/l, así como en pacientes donde la disfunción renal desaconseje la utilización de vancomicina. La evidencia de peor pronóstico en la bacteriemia por SARM cuando el tratamiento empírico es inadecuado, lleva a la recomendación de utilizar daptomicina como primera elección en pacientes críticos con sospecha de infección bacteriémica por grampositivos con disfunción renal y/o en hospitales, donde la prevalencia de SARM con CMI > 1 mg/l sea elevada. Las dosis recomendadas en pacientes graves deben ser superiores a 6 mg/kg/día.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Daptomycin therapy in patients with bacteremia

ABSTRACT

Keywords:

Daptomycin
Vancomycin
Bacteremia
Gram-positive
MRSA

Community-acquired bacteremias associated with healthcare and, especially, those of nosocomial origin, are mainly caused by Gram-positive microorganisms. Notable among this group are *Staphylococcus* spp, with an incidence of methicillin resistance of approximately 30% in *S. aureus* and of 70% in coagulase-negative staphylococcus, which is higher in patients admitted to intensive care units. Vancomycin has been the most widely used antibiotic in these situations but its toxicity, especially in the kidney, and reports of failure when used for the treatment of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and with a vancomycin MIC > 1 mg/L have led to the search for other treatments.

Daptomycin is a new lipopeptide antibiotic that has been shown to be not inferior to vancomycin in a pivotal clinical trial in patients with bacteremia and right endocarditis due to *S. aureus*. Recent guidelines and consensus documents place daptomycin as an ideal alternative in these situations, indicating its use in MRSA bacteremia with a vancomycin MIC > 1 mg/L, as well as in patients whose renal dysfunction excludes the use of vancomycin therapy. Evidence of worse prognosis in MRSA bacteremia when empirical treatment is inappropriate has led to the recommendation of daptomycin as the first-choice drug in critically ill patients with suspected Gram-positive bacteremic infection and renal dysfunction and/or in hospitals where there is a high prevalence of MRSA with a MIC > 1 mg/L. The recommended dose in severely ill patients should be higher than 6 mg/kg/day.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedro.llinares.mondejar@sergas.es (P. Llinares).

Epidemiología de las bacteriemias por microorganismos grampositivos

La bacteriemia, por su elevada morbilidad y mortalidad, es la expresión más neta y clara de la infección en general. Esta infección ha experimentado cambios durante los últimos años, tanto en su incidencia como en el espectro de los microorganismos responsables y su puerta de entrada. El lugar de adquisición, en su mayoría comunitario en la década de los cuarenta y cincuenta, ha pasado a ser nosocomial a partir de los sesenta. Actualmente, las bacteriemias se clasifican según su lugar de adquisición en: a) bacteriemias de adquisición comunitaria; b) bacteriemia asociada a cuidados sanitarios, y c) bacteriemia nosocomial¹.

Las bacteriemias de adquisición comunitaria suponen en la actualidad el 35-50% del total y están causadas en un 30% por microorganismos grampositivos, especialmente *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Aunque la resistencia del neumococo a diferentes antimicrobianos se ha mantenido estable, en los últimos años se han descrito, especialmente en Estados Unidos, infecciones con cepas comunitarias de *S. aureus* resistentes a la meticilina (SARM). En nuestro país, la incidencia de este tipo de infecciones ha sido escasa, en su mayoría de origen importado y particularmente importante en la población pediátrica².

Se considera que una bacteriemia comunitaria está asociada a los cuidados sanitarios si se cumple alguno de los siguientes criterios: a) ingreso durante un tiempo superior a 24 h en un hospital de agudos en los últimos 3 meses; b) tratamiento intravenoso domiciliario en un hospital de día, cuidados domiciliarios especializados o hemodiálisis en los últimos 30 días, o c) residentes en centros de crónicos o residencias sociosanitarias^{3,4}. A este grupo corresponde actualmente el 39% de las bacteriemias consideradas hasta ahora como comunitarias. Un 32% están causadas por grampositivos, y la mitad de ellas por *S. aureus* (19-32% SARM). La bacteriemia nosocomial tiene una incidencia de aproximadamente 6 episodios/1.000 ingresos con un predominio de grampositivos (65%; 31% estafilococos coagulasa negativa [ECN], 20% *S. aureus* y 9% *Enterococcus* spp.)⁵.

En las unidades de cuidados intensivos (UCI) españolas, según los datos recogidos en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN) de 2010⁶, las bacteriemias representan en su conjunto más del 30% de las infecciones diagnosticadas durante la estancia de los pacientes en UCI. En la etiología de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres, los grampositivos superan el 60% del total de microorganismos identificados correspondiendo a ECN más del 70% de los aislamientos, aunque *S. aureus* es el principal patógeno por la gravedad de los cuadros clínicos que ocasiona y por la dificultad en el tratamiento.

En este escenario actual, *Staphylococcus* spp. es el principal agente etiológico de la bacteriemia, con cifras de resistencia a meticilina superiores al 70% en el estafilococo coagulasa negativo y al 30% en *S. aureus*, resistencia que en las cepas procedentes de UCI puede llegar a un 90% en el estafilococo coagulasa negativo y a un 40-50% en *S. aureus*, con una resistencia a meticilina similar en la bacteriemia nosocomial que en la relacionada con los cuidados sanitarios. La resistencia del enterococo a glucopéptidos, especialmente *E. faecium*, es un problema en Estados Unidos, y aunque en España se han descrito brotes epidémicos de enterococos resistentes a glucopéptidos, los índices de resistencia en nuestro país permanecen inferiores al 5%^{7,8}.

El aumento de la infección estafilocócica asociado al incremento de la resistencia a meticilina ha llevado en los últimos años a un incremento en el consumo de glucopéptidos, especialmente vancomicina, con las limitaciones que ofrece este grupo de antibióticos, como: a) la potencial toxicidad renal y ótica; b) su escasa biodisponibilidad, que obliga a su administración por vía parenteral; c) su menor eficacia en comparación con los betalactámicos⁹⁻¹², y d) la documentación, en bacteriemia por SARM, de fracasos terapéuticos con aumento de la mortalidad cuando la cepa causante de la infección,

siendo sensible a ésta, presenta una concentración mínima inhibitoria (CMI) > 1 mg/l¹³⁻¹⁶. El aumento de la dosis de vancomicina conlleva un riesgo de mayor toxicidad renal sin conseguir una AUC/CMI ≥ 400 y eficacia clínica cuando la CMI es > 1 mg/l^{17,18}. Asimismo, en un estudio en pacientes con bacteriemia por SARM, el tratamiento con vancomicina en los 30 días anteriores se relaciona con disminución de sensibilidad a ésta¹⁹.

El hecho de que existan infecciones potencialmente graves por SARM tiene una enorme importancia clínica, ya que el tratamiento empírico inadecuado de la bacteriemia por SARM se asocia con peor pronóstico. Lodise et al²⁰, en un estudio que incluyó a 167 pacientes con bacteriemia nosocomial por SARM, encontraron que el retraso en el tratamiento adecuado (> 44,75 h) fue un factor predictivo de mortalidad y de mayor estancia hospitalaria. En otro estudio retrospectivo se estudió a 549 pacientes con cultivo positivo de SARM en muestras estériles, de las cuales el 85% eran de sangre. Un 69% recibió un tratamiento inadecuado. En el análisis multivariable, el tratamiento inadecuado resultó ser un factor independiente de mortalidad hospitalaria²¹. Shime et al²² estudiaron de forma retrospectiva 87 bacteriemias por SARM en un solo centro analizando el antibiótico recibido y la mortalidad a los 14 días, y encontraron que la administración de un antibiótico adecuado para SARM en las primeras 48 h se asociaba con un aumento de supervivencia, especialmente cuando se usó vancomicina a dosis adecuadas. En nuestro país, un estudio prospectivo observacional de 100 bacteriemias por SARM encontró como principal factor asociado con mortalidad y complicaciones el tratamiento empírico inadecuado²³. En 59 hospitales españoles se siguieron de manera prospectiva durante 1 mes todos los casos de infección por SARM asociados a cuidados sanitarios que se presentaron como un síndrome séptico y se evaluó la mortalidad a los 30 días. Se incluyeron 209 casos (30% bacteriémicos), de los cuales sólo el 21% recibió un tratamiento empírico adecuado. Después de controlar, en el análisis multivariable, por el foco de infección, la enfermedad de base y la gravedad de presentación, el tratamiento inadecuado se asoció con aumento de mortalidad²⁴. En el 51th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), en 2011, se presentó un estudio prospectivo de 22 hospitales españoles donde se analizó la mortalidad precoz de 612 bacteriemias por SARM. Junto con la gravedad de la sepsis, la ausencia de erradicación del foco y tratarse de un foco de alto riesgo, el tratamiento empírico inadecuado fue un factor predictivo independiente de mortalidad con un *hazard ratio* en la regresión de Cox de 1,5 (1,1-2)²⁵.

Por todo ello debe considerarse la bacteriemia relacionada con cuidados sanitarios, donde el índice de sospecha de infección por SARM es probablemente menor que en la bacteriemia nosocomial tradicionalmente relacionada con la infección por SARM. En un estudio inglés realizado en un hospital terciario en 195 episodios de bacteriemia por SARM, el 70% fue nosocomial, el 29% asociada a cuidados sanitarios y el 1% comunitaria²⁶. En un reciente trabajo multicéntrico español en 64 bacteriemias por SARM, el 33% era de presentación comunitaria, todas ellas relacionadas con cuidados sanitarios previos o se trataba de cepas genotípicamente iguales a las productoras de las bacteriemias nosocomiales²⁷. En algunos lugares, como Estados Unidos, el 18% de las bacteriemias atendidas en un servicio de urgencias están causadas por SARM²⁸. Aunque estos datos no podemos extrapolarlos a nuestros hospitales, sí es una advertencia de la necesidad de considerar la infección por SARM en pacientes con infecciones graves que acuden a un servicio de urgencias.

Es necesario, por tanto, considerar los factores de riesgo de bacteriemia por grampositivos²⁹ y tener un índice de sospecha mayor de la infección estafilocócica grave, especialmente por SARM, para el inicio de un tratamiento empírico adecuado. Además, dadas las limitaciones que presentan los glucopéptidos, al menos en algunos escenarios, es necesario analizar las potenciales alternativas disponibles, representadas por linezolid, tigeciclina y daptomicina³⁰⁻³⁵.

Linezolid es un fármaco perteneciente al grupo de las oxazolidinonas con actividad frente a un amplio espectro de microorganismos

Tabla 1

Resultados de eficacia a los 42 días en el ensayo comparativo entre daptomicina y gentamicina asociada a una penicilina semisintética o vancomicina en bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

	Daptomicina, n (%)	Tratamiento estándar, n (%)	Diferencia absoluta (%; IC del 95%)
Éxito global (intención de tratar modificado)	53/120 (44,2%)	48/115 (41,7%)*	2,4 (-10,2 a 15,1)
Éxito en función de sensibilidad a meticilina			
SASM	33/74 (44,6%)	34/70 (48,6%)	-4 (-20,3 a 12,3)
SARM	20/45 (44,4%)	14/44 (31,8%)	12,6 (-7,4 a 32,6)
Éxito en función del diagnóstico final			
Bacteriemia no complicada	18/32 (56,2%)	16/29 (55,2%)	1,1 (-23,9 a 26)
Bacteriemia complicada	26/60 (43,3%)	23/61 (37,7%)	5,6 (-11,8 a 23,1)
Endocarditis derecha no complicada	3/6 (50%)	1/4 (25%)	25 (-33,3 a 83,3)
Endocarditis derecha complicada	5/13 (38,5%)	6/12 (50%)	-11,5 (-50,3 a 27,2)
Endocarditis izquierda	1/9 (11,1%)	2/9 (22,2%)	-11,1 (-45,2 a 22,9)
Éxito global en análisis por protocolo	43/79 (54,4%)	32/60 (53,3%)	1,1 (-15,6 a 17,8)

IC: intervalo de confianza; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

*Éxito en 20/53 tratados con vancomicina (37,7%) y 28/62 tratados con una penicilina semisintética (45,2%).

Adaptada de Fowler et al⁴⁵.

grampositivos, incluidos los multirresistentes. En una revisión monográfica sobre linezolid³⁶ en el tratamiento de bacteriemias, en los trabajos comparativos con teicoplanina o vancomicina no se encontró inferioridad, pero la mayor parte de los estudios no eran doble ciego e incluían un porcentaje escaso de pacientes y un pequeño número de bacteriemias primarias³⁷⁻⁴⁰. También hay que destacar la advertencia de las agencias reguladoras, incluida la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-07_linezolid.pdf), en la que se recomienda la no utilización de linezolid de forma empírica en bacteriemias relacionadas con catéter intravascular, basándose en el estudio de Tack et al, en el que se comparaba linezolid con vancomicina o cloxacilina en este tipo de patología, y donde se encontró una mayor mortalidad en las bacteriemias causadas por gramnegativos cuando el tratamiento utilizado era linezolid⁴¹.

Tigeciclina es una gliciliciclina con amplio espectro frente a patógenos gramnegativos, grampositivos (incluido SARM) anaerobios y microorganismos atípicos⁴². Al igual que linezolid, es un antibiótico bacteriostático. Tiene un gran volumen de distribución a los tejidos, pero su concentración en suero es baja, por lo que su utilización en bacteriemias está cuestionada⁴³.

Daptomicina

Daptomicina es un antibiótico lipopeptídico que actúa inhibiendo la función de la membrana celular a través de una vía de unión dependiente del calcio, resultando en una actividad bactericida dependiente de la concentración, rápida, en todos los estadios de crecimiento de las bacterias, incluidas las biopelículas. Es activa frente a microorganismos grampositivos. Se une a proteínas en un 91% y se elimina por vía renal. Está aprobada por la European Medicines Agency (EMA) para su utilización en pacientes adultos con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos por *S. aureus* (a una dosis de 4 mg/kg/día), endocarditis derecha por *S. aureus* (a dosis de 6 mg/kg) y bacteriemia asociada a cualquiera de las 2 anteriores (a dosis de 6 mg/kg/día). Es importante conocer que no se debe utilizar en pacientes con neumonía dado que su actividad es inhibida por el surfactante pulmonar⁴⁴.

Daptomicina en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*

El ensayo clínico pivotal de daptomicina en bacteriemia por *S. aureus* evaluó a 235 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* aleatoriza-

dos a daptomicina a dosis de 6 mg/kg de peso (120 de los pacientes evaluados, de los que 19 tenían criterios de endocarditis derecha) o tratamiento estándar (115 pacientes evaluados, de los que 16 tuvieron endocarditis derecha), consistente en dosis bajas de gentamicina asociada a una penicilina semisintética o vancomicina, en función de si la cepa aislada era sensible o resistente a meticilina⁴⁵. El 84% de los pacientes tuvo una bacteriemia por *S. aureus* con una CMI de vancomicina ≤ 1 mg/l⁴⁶. Los pacientes se trataron durante un mínimo de 10-14 días en casos de bacteriemia no complicada, 14-28 días en casos de endocarditis derecha no complicada y 28-42 días en casos de bacteriemia complicada sin endocarditis, endocarditis derecha complicada o endocarditis izquierda. La duración mediana del tratamiento fue de 14 días en la rama de daptomicina, frente a 15 en la rama estándar. SARM fue el agente causal en 45/120 pacientes tratados con daptomicina (37,5%) y 44/115 del grupo estándar (38,3%). En la tabla 1 se recogen los principales datos de eficacia. En la variable primaria de medida, el éxito global por intención de tratar modificado en el día 42 se observó en el 44,2% de tratados con daptomicina frente al 41,7% del estándar (diferencia, 2,4; intervalo de confianza [IC] del 95%, -10,2 a 15,1). Aunque el grupo con SARM tuvo mejor respuesta a daptomicina, ésta no fue significativa. En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias entre la rama de daptomicina frente a la estándar en la mortalidad (el 15 frente al 16,4%), efectos adversos relacionados con el fármaco (el 35 frente al 42,2%), efectos adversos graves relacionados con el fármaco (el 2,5 frente al 5,2%) o suspensión del fármaco por efecto adverso (el 8,3 frente al 11,2%). El empeoramiento de algún aspecto de la función renal fue significativamente más frecuente en la rama estándar (18,1%) que en la de daptomicina (6,7%). Las infecciones añadidas (a expensas, fundamentalmente, de microorganismos gramnegativos) fueron más frecuentes en la rama de daptomicina (31,7%) respecto al tratamiento estándar (19,8%). El aumento de los valores de creatinina (CPK) fue significativamente más frecuente en la rama de daptomicina que en la estándar (el 6,7 frente al 0,9%), pero en sólo 3 pacientes se suspendió daptomicina por este motivo. Se observó fracaso del tratamiento de bacteriemia por *S. aureus* en el 15,8% de pacientes tratados con daptomicina, frente al 16,8% de los tratados con vancomicina y el 3,2% de los tratados con una penicilina semisintética. De los pacientes que presentaron fracaso microbiológico, 6/6 pacientes tratados con daptomicina y 4/9 tratados con vancomicina presentaron un aumento de la CMI del antibiótico utilizado a lo largo del tratamiento. La mayoría de los pacientes en los que fracasó el tratamiento presentaba infecciones profundas y no recibió el tratamiento quirúrgico adecuado. La conclusión

fundamental de este estudio es que daptomicina no es inferior a la terapia estándar para el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis derecha por *S. aureus*, aunque hay que tener en cuenta, a la hora de interpretarlo, que el 84% de los pacientes tuvo una bacteriemia por *S. aureus* con una CMI de vancomicina ≤ 1 mg/l y que el grupo de daptomicina no recibió gentamicina⁴⁶.

Posteriormente se han publicado varios subestudios de este ensayo clínico. Así, en un subestudio que incluye sólo a los diabéticos (86/235), estos pacientes fueron de más edad, con más sobrepeso y fue más probable que se presentaran con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o bacteriemia complicada. El éxito clínico fue similar (el 67,4% en diabéticos frente al 70,5% en no diabéticos), aunque la tasa de mortalidad fue significativamente mayor (el 22,1 frente al 11,4%; $p = 0,038$) en los diabéticos. No hubo diferencia en la respuesta clínica o la mortalidad entre la rama de daptomicina y la rama estándar⁴⁷.

En otro subestudio en que se considera únicamente a los pacientes con bacteriemia y/o endocarditis por SARM, 20/45 (44,4%) pacientes tratados con daptomicina y 14/43 (32,6%) tratados con vancomicina junto con bajas dosis de gentamicina respondieron al tratamiento (diferencia 11,9%; IC del 95%, -8,3 frente a 32,1). Las tasas de éxito para daptomicina frente a vancomicina con gentamicina fueron: del 45 frente al 27% en bacteriemia complicada; del 60 frente al 45% en bacteriemia no complicada, y del 50 frente al 50% en endocarditis derecha. Se observó bacteriemia persistente o recurrencia de ésta en el 27% en la rama de daptomicina, frente al 21% en la rama estándar. En estos pacientes se observó una CMI de vancomicina ≥ 2 mg/l en 5 pacientes de la rama de daptomicina y en 4 de la estándar⁴⁸.

Finalmente, se ha publicado un subestudio de coste-eficacia de daptomicina frente a vancomicina con gentamicina en pacientes con bacteriemia y/o endocarditis por SARM, con 20 éxitos de 55 tratados con daptomicina y 14 éxitos de 44 tratados con vancomicina asociada a gentamicina. Los resultados variaron en función de lo que se medía: si se tenía en cuenta únicamente el coste de los fármacos, la mediana del ratio coste/eficacia fue de 4.082 dólares con daptomicina frente a 560 dólares en la rama de vancomicina con gentamicina ($p < 0,001$); si se añadía además el coste para los fracasos de tratamiento, los efectos adversos, la monitorización de fármacos, y su preparación y administración, la mediana de coste-eficacia fue de 4.582 dólares para la rama de daptomicina frente a 1.635 dólares para la de vancomicina con gentamicina ($p = 0,026$); cuando además se añadió el coste de la cama hospitalaria, las cifras fueron de 23.639 dólares para daptomicina frente a 26.073 dólares para la rama de vancomicina con gentamicina ($p = 0,85$)⁴⁹.

Daptomicina en bacteriemia por Enterococcus spp.

Los datos disponibles de eficacia de daptomicina en bacteriemia por *Enterococcus* spp. provienen de series de casos y estudios de cohortes, en la mayoría de los casos en pacientes con bacteriemia por cepas de enterococo resistentes a la vancomicina, una entidad afortunadamente poco frecuente en nuestro país, pero muy relevante en Estados Unidos. Tras un pequeño estudio en 9 pacientes neutropénicos con bacteriemia por enterococo resistente a la vancomicina, de los que 4 se curaron con daptomicina⁵⁰, los primeros datos que incluyeron un número de pacientes significativo se obtuvieron a partir del estudio CORE (v. más adelante) en 120 pacientes con bacteriemia por *E. faecium* (91% resistentes a vancomicina) y 39 pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* (23% resistentes a vancomicina). Previamente al inicio del tratamiento con daptomicina, el 59% de los pacientes había recibido vancomicina y el 22% linezolid, siendo la daptomicina un tratamiento de primera línea sólo en el 17% de los casos. Se observó curación en el 87% de los casos de bacteriemia por *E. faecium* y en el 90% de los producidos por *E. faecalis*⁵¹.

Posteriormente se han publicado otros estudios. Así, en 2009 se publicó una serie retrospectiva unicéntrica de 30 pacientes con bac-

teriemia por enterococo resistente a vancomicina que fueron tratados con daptomicina. Se observó curación microbiológica en el 80% de los casos y clínica en el 59%. El mejor pronóstico se relacionó, en el análisis multivariante, con un índice de APACHE II más bajo y con la utilización de una dosis de daptomicina ≥ 6 mg/kg⁵². También en 2009 se publicó un estudio retrospectivo de 98 pacientes con bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina en 2 instituciones americanas, de los que 68 fueron tratados con linezolid y 30 con daptomicina. La mortalidad, la duración (mediana) de la bacteriemia y la tasa de recaídas fueron de 26,7 frente al 20,6%, de 3 frente a 2 días, y del 6,7 frente al 2,9% para daptomicina y linezolid, respectivamente, sin que estas diferencias fueran significativas. La tasa de curación microbiológica fue del 90% para daptomicina y del 88,2% para linezolid⁵³. En 2010 se publicó un estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico comparando los resultados del tratamiento con daptomicina o linezolid en pacientes con bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina, que incluyó a 103 pacientes de 3 instituciones de Estados Unidos. Sesenta y siete pacientes fueron tratados con daptomicina y 34 con linezolid. Los grupos no fueron estrictamente comparables, dado que había diferencias en algunas características basales importantes (shock, tratamiento previo con vancomicina y tratamiento previo con linezolid, todos los cuales ocurrieron con más frecuencia en pacientes tratados con daptomicina). No hubo diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria (el 46,3% en el grupo de daptomicina frente al 29,4% en el de linezolid). En el análisis multivariante, la presencia de shock (OR: 14,24; $p = 0,008$), infección por *E. faecium* (OR: 53,1; $p = 0,024$), tratamiento previo con linezolid (OR: 6,63; $p = 0,031$), el tratamiento conjunto con rifampicina o gentamicina (OR: 6,48; $p = 0,046$) y una fuente de infección no relacionada con catéter (OR: 6,67; $p = 0,019$) se asociaron con mortalidad. Aunque el estudio no encontró diferencias significativas en la mortalidad en función del antibiótico utilizado, su naturaleza retrospectiva es una limitación importante en la interpretación de los resultados⁵⁴.

Por último, en un reciente estudio observacional unicéntrico que incluyó a 235 pacientes con bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina, la mortalidad a los 30 días fue de un 34,9%. El 44,2% de los pacientes fue tratado con linezolid y el 36,5% con daptomicina. Los factores asociados con mayor mortalidad fueron: hemodiálisis (OR: 3,2; $p = 0,007$), ventilación mecánica (OR: 3,7; $p = 0,01$) y malnutrición (OR: 2; $p = 0,046$). El uso de linezolid mostró una tendencia no significativa a una mayor supervivencia⁵⁵.

Daptomicina en bacteriemia por estafilococos coagulasa negativa

Los datos disponibles en esta situación son escasos. En un grupo de pacientes pediátricos con bacteriemia por ECN de origen en catéter (24 episodios), en el 67% de los casos la CMI de vancomicina frente al ECN fue de 2-4 mg/l. Entre los 8 casos en los que la CMI era ≤ 1 mg/l, el 75% de los pacientes se curó con vancomicina, mientras que el catéter pudo ser conservado sólo en 1/16 de los que tenían CMI entre 2 y 4 mg/l y en 4/16 cuando se asoció sellado de catéter⁵⁶. En un reciente estudio en nuestro país, el 86% de los ECN fue resistente a metilicina, con un 61% de las cepas en las que la CMI de vancomicina era de 2 mg/l. Todas estas cepas fueron sensibles a daptomicina⁵⁷. Se desconoce aún la relevancia clínica de estos datos.

Otros estudios de utilización de daptomicina en la práctica clínica

El registro EUCORE (European Cubicin Outcome Registry and Experience) es un registro multicéntrico europeo, observacional, postautorización, retrospectivo, no intervencionista, en el que se incluyó a pacientes que habían recibido al menos una dosis de daptomicina para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por bacterias grampositivas (v. capítulo correspondiente para una descripción más precisa). Entre 2006 y 2008 se recogieron 345 pacientes

Tabla 2

Concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina frente a SARM y evolución con el tratamiento en estudios prospectivos de infecciones graves

Autor y año	Número de pacientes	CMI (mg/l) comparadas	Localización de la infección	Método	Evolución clínica
<i>Estudios que demuestran un peor pronóstico</i>					
Sakoulas, 2004	30	0,5 frente \geq 1	Bacteriemia	MD	Éxito 55,6 frente a 9,5%
Hidayat, 2006	92	< 2 frente \geq 2	Bacteriemia y respiratorio	Etest	Respuesta 85 frente a 62%
Soriano, 2008	168	1 frente a 1,5 frente a 2	Bacteriemia	Etest	CMI de 2 OR; mortalidad de 6,39 (1,68-24,3) en multivariante
Hsu, 2008	92	Varios	Bacteriemia y respiratorio	Varios métodos	CMI predictor independiente de respuesta. OR: 5,6 (1,5-20,9)
Haque, 2010	158	0,75 frente a 3	Neumonía nosocomial	Etest	\uparrow mortalidad en día 28 cuando la CMI pasó de 0,75 a 3 mg/l ($p < 0,001$)
Wang, 2010	123	< 2 frente a 2	Bacteriemia	MD	En multivariable HR de mortalidad a 30 días de 2,39 (1,2-4,79) para CMI = 2 mg/l
Holmes, 2011	266/266*	< 0 > 1,5	Bacteriemia	Etest	26,8 frente a 12,2%; OR: 2,64 (1,66-4,17)
<i>Estudios que demuestran un mejor pronóstico</i>					
Price, 2009	45	< 1 frente a > 1,5	Bacteriemia por <i>S. aureus</i>	Etest	CMI < 1,5 mg/l se asoció con mayor riesgo de mortalidad. OR: 12 (1,73-83,2)

HR: hazard ratio; OR: odds ratio.

*Ver texto. El aumento de mortalidad se observó también en pacientes tratados con flucloxacilina con CMI de vancomicina > 1,5 mg/l (OR: 2,82).

evaluables tratados con daptomicina, de los que 102 lo fueron por una bacteriemia por cocos grampositivos. Al inicio del tratamiento, el aclaramiento de creatinina fue < 50 ml/min en el 44% de los casos. En el 58% la bacteriemia estaba asociada a catéteres vasculares. La etiología de las bacteriemias fue la siguiente: *S. aureus*, 48%; ECN, 32%; *Enterococcus* spp., 12%, y otros cocos grampositivos, 8%. En el 81% de los casos, la daptomicina se utilizó como tratamiento de rescate, siendo los antibióticos previos más usados vancomicina (32%), linezolid (19%), meropenem (15%) y piperacilina/tazobactam (12%). En el 49% de los casos, el cambio a daptomicina fue por fracaso terapéutico o toxicidad. En un 76% la dosis utilizada fue \geq 6 mg/kg/día, con una mediana de tiempo de tratamiento de 14 días. La eficacia clínica global fue del 81%, y del 84% cuando se utilizó como primera línea, del 86% en las bacteriemias asociadas a catéter vascular y del 75% en los que precisaron de hemodiálisis. No se detectaron efectos adversos que obligaran a la retirada del fármaco, aunque en un caso se observó un incremento de la cifra de creatinina superior a 10 veces⁵⁸.

En un registro similar americano se trató a 168 pacientes con bacteriemia mediante daptomicina, de los que 126 fueron valorables. En este caso, la etiología fue SARM, 33%; enterococos resistentes a vancomicina, 30%, y ECN, 30%. Se observó éxito clínico en el 89% de los casos⁵⁹.

En un hospital de nuestro país, 65 pacientes con bacteriemia por grampositivos tratados con daptomicina tuvieron resultados similares a los obtenidos en registros CORE⁶⁰.

Aunque se ha descrito disminución de sensibilidad in vitro a la daptomicina, la resistencia clínica es rara, aunque se ha recogido⁴⁵, especialmente tras el uso previo de vancomicina⁶¹. Se ha relacionado, especialmente en SARM, la reducción de sensibilidad a glucopéptidos. Se ha hipotetizado con que ello ocurriría por un engrosamiento de la pared celular en las cepas con sensibilidad disminuida a glucopéptidos⁶². Recientemente, también se han descrito los cambios genéticos subyacentes a la resistencia de *Enterococcus* spp. a daptomicina⁶³.

Dado que en voluntarios sanos una dosis de 12 mg/kg/día de daptomicina no ha resultado tóxica⁶⁴ y que su mecanismo de acción es dependiente de la concentración, algunos autores han postulado, especialmente para casos de endocarditis (v. capítulo correspondiente), la utilización de dosis más elevadas. En el estudio CORE, 94 pacientes (30 de ellos por bacteriemia) recibieron dosis \geq 8 mg/kg/día y, de ellos, 18 recibieron dosis \geq 10 mg/kg/día. La duración mediana del tratamiento fue de 15 días y sólo 2/94 pacientes suspendieron la medicación por toxicidad, con una tasa de éxito en bacteriemia del 91%⁶⁵. Sin embargo, en un estudio retrospectivo que incluye 46 pacientes con bacteriemia enterocócica, con importantes limitaciones metodológicas, dosis superiores a 6 mg/kg/día no han resultado en un mejor pronóstico⁶⁶.

Utilización clínica de daptomicina en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina: el problema de la disminución de sensibilidad a vancomicina

Aunque vancomicina ha sido la piedra angular del tratamiento de infecciones graves por SARM en las últimas décadas, recientemente se han publicado algunos estudios que asocian una peor evolución clínica en pacientes infectados por SARM con CMI elevadas a vancomicina, aunque estén aún en el rango de sensibilidad. La tabla 2 recoge los estudios de bacteriemia y otras infecciones graves por SARM en que se ha estudiado la relación entre la CMI y la evolución de una forma prospectiva. En todos ellos^{13-15,67-70}, con la excepción de un único estudio de difícil explicación⁷¹, se concluye que una CMI \geq 1,5-2 mg/l se asocia con un peor pronóstico cuando se trata con vancomicina, lo que, junto a la dificultad del reconocimiento con las técnicas habituales de laboratorio de cepas con fenotipo heteroVISA e incluso VISA⁷², ha llevado al EUCAST a situar el punto de corte de resistencia para vancomicina en 2 mg/l para todas las especies de *Staphylococcus*.

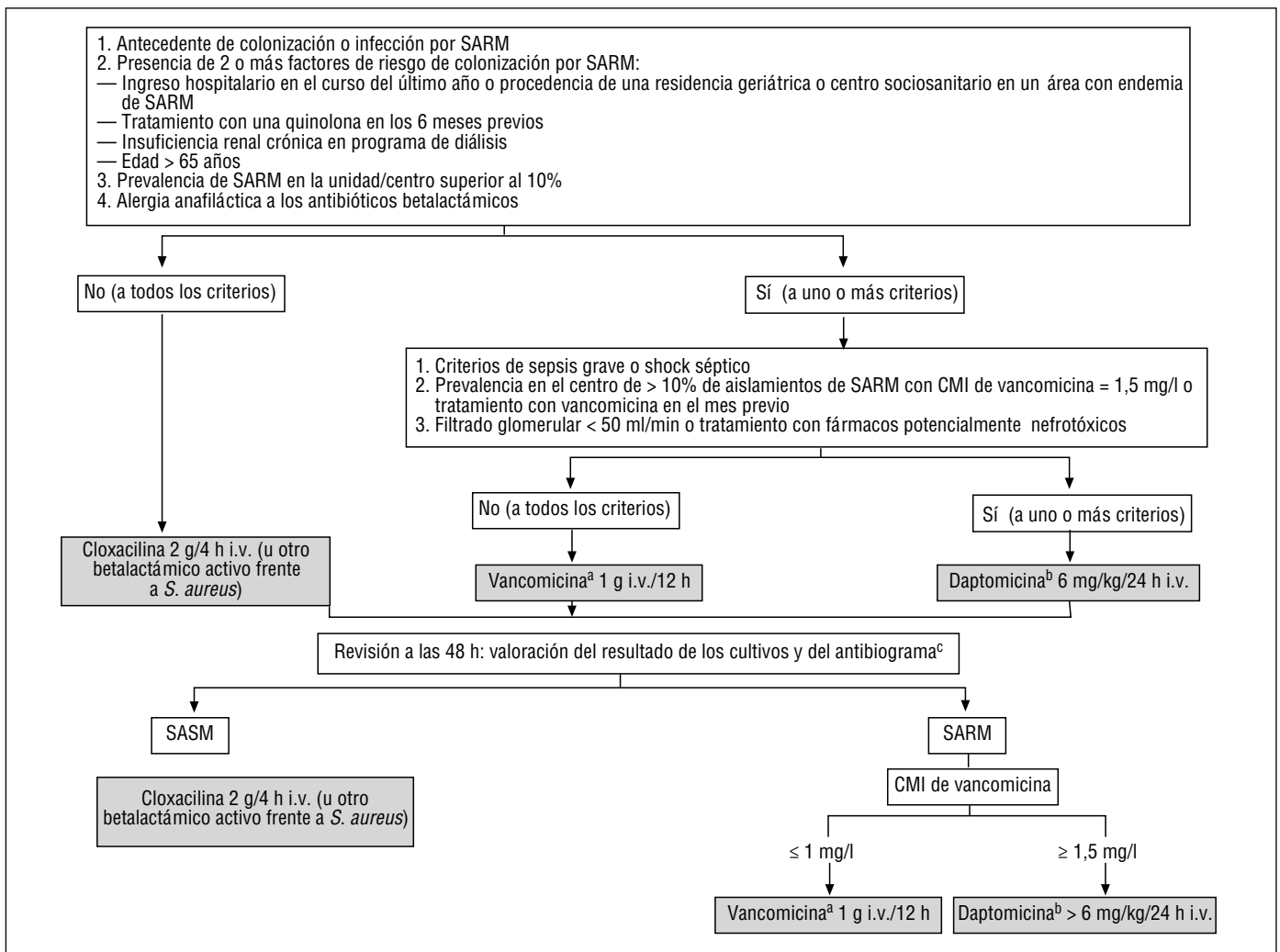


Figura 1. Esquema general para la elección del tratamiento antibiótico empírico en la infección con probable participación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. CMI: concentración mínima inhibitoria; i.v.: intravenoso; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

^aDeterminar la concentración sérica de vancomicina a la tercera dosis y ajustar las dosis siguientes para obtener un valle de 15-20 mg/l. En infecciones potencialmente graves, como la endocarditis, considerar la asociación de vancomicina con cloxacilina hasta conocer el resultado del antibiograma. ^bEn casos graves considerar el empleo de dosis altas de daptomicina (8-10 mg/l).

Adaptada de Mensa et al⁷³.

Un estudio publicado recientemente⁷⁰ analiza la evolución de 532 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* de un registro de Australia y Nueva Zelanda, recogidos entre enero de 2007 y noviembre de 2008. Se incluyen todos los pacientes tratados con vancomicina en ese período (202 por SARM y 64 por *S. aureus* sensibles a la meticilina [SASM]) y 266 "controles" tratados con flucloxacilina en dicho período (todos ellos SASM). La mortalidad global a los 30 días fue del 17,2%; en la rama de flucloxacilina fue del 13,4%, frente al 21% en la rama de vancomicina ($p = 0,027$). En el 26% de las cepas sensibles a la meticilina, la CMI de la vancomicina medida por Etest fue $> 1,5$ mg/l. La mortalidad en todos los pacientes, independientemente del tratamiento con vancomicina o flucloxacilina, fue del 12,2% para una CMI $\leq 1,5$ mg/l, frente al 26,8% en los que tenían una CMI $> 1,5$ mg/l (OR: 2,64; IC del 95%, 1,66-4,17). Inesperadamente, el aumento de mortalidad en relación a la CMI se observó tanto en los pacientes tratados con vancomicina (OR: 2,25; IC del 95%, 1,24-4,11) como en los tratados con flucloxacilina (OR: 2,82; IC del 95%, 1,37-5,82). En el análisis multivariante, sólo la edad (OR: 1,06), el origen nosocomial del episodio (OR: 1,68) y la CMI de la vancomicina $> 1,5$ mg/l medida por Etest se asociaron con la mortalidad (no así la resistencia a meticilina o el tratamiento con vancomicina). Para explicarse estos hallazgos, los autores y el editorial acompañante⁷³ especulan con que una CMI

de vancomicina elevada pudiera expresar algún factor todavía no identificado del microorganismo (p. ej., factores que alteren la biología de la pared o la membrana de *S. aureus*) o del huésped (comorbilidades que favorezcan la adquisición de cepas menos sensibles) que conlleva un peor pronóstico. El efecto negativo de una elevada CMI de vancomicina en SASM tratado con cloxacilina ya había sido observado en un estudio retrospectivo realizado por Aguado et al⁷⁴. Un estudio recientemente publicado que analiza los clones circulantes de SARM en 16 hospitales del norte de España encuentra que en el 49,2% de los pacientes con SARM la CMI de vancomicina frente a estas cepas medida por Etest era ≥ 2 mg/l y en el 40,2% de 1,5 mg/l⁷⁵. Por último, recientemente se ha publicado el único estudio que analiza la eficacia de daptomicina en pacientes con infección por SARM y una CMI > 1 mg/l⁷⁶. Se trata de un estudio retrospectivo caso-control realizado en una única institución que compara la eficacia en 59 pacientes tratados con daptomicina (de los que 58 se cambiaron desde vancomicina, en el 60% de los casos por mala evolución) con 118 tratados con vancomicina. El fracaso clínico (variable compuesta por la suma de mortalidad, fracaso microbiológico y recurrencia del SARM) fue más frecuente en los pacientes tratados con vancomicina (31%) que en los tratados con daptomicina (17%) ($p = 0,084$). La mortalidad fue significativamente menor ($p = 0,046$) en el grupo tratado

con daptomicina (9%) respecto al tratado con vancomicina (20%). No hubo diferencia en la tasa de fracaso microbiológico o recidivas. En el análisis multivariante, los factores que se asociaron de forma independiente con el riesgo de fracaso clínico fueron el fracaso renal agudo (OR: 3,91; IC del 95%, 1,05-14,56) y el tratamiento con vancomicina (OR: 3,13; IC del 95%, 1-9,76).

Con las limitaciones lógicas de un estudio de estas características puede concluirse que daptomicina obtiene mejores resultados que vancomicina en pacientes con bacteriemia por SARM si la CMI de vancomicina es > 1 mg/l.

En espera de datos definitivos procedentes de estudios metodológicamente bien diseñados (hay un ensayo clínico en marcha—NCT01287832— que compara vancomicina frente a daptomicina a dosis de 8 mg/kg en pacientes con bacteriemia por SARM con CMI > 1 ml/l; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01287832>), hay varias opciones de manejo de la bacteriemia por SARM, bien de forma empírica (ante la sospecha de ésta), o tras conocer la especie y la CMI de vancomicina. Una guía práctica de la Infectious Diseases Society of America⁷⁷ deja como opciones de tratamiento empírico ante la sospecha de bacteriemia por SARM tanto daptomicina a dosis de 6 mg/kg/día como vancomicina, a dosis suficientes para obtener valles de vancomicina entre 15 y 20 mg/l. Tras conocer la sensibilidad a vancomicina recomiendan, si la CMI es ≤ 2 mg/l, que sea la evolución clínica del paciente la que determine si continuar con vancomicina, en caso de buena evolución, o cambiar a alguna opción alternativa si la evolución clínica no es buena a pesar del desbridamiento y el control del foco de infección. En las situaciones en que la CMI de la vancomicina frente a la cepa aislada sea > 2 mg/l recomiendan cambiar a un régimen alternativo. En 3 documentos de consenso publicados en nuestro país⁷⁸⁻⁸⁰, daptomicina se considera como tratamiento de elección en pacientes críticos con sospecha de infección por SARM, especialmente si además hay sospecha de una CMI > 1 mg/l de vancomicina o el paciente tiene insuficiencia renal o recibe algún tratamiento nefrotóxico, ajustándose posteriormente la antibioterapia en función del aislamiento de la cepa de SARM y la CMI que tenga (fig. 1). Una revisión reciente de un panel de expertos de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y de la Sociedad Internacional de Quimioterapia mantiene estas mismas recomendaciones⁸¹. Es pues imprescindible que ante una bacteriemia por SARM, el laboratorio de microbiología informe al clínico de la CMI de vancomicina frente a la cepa aislada para un manejo óptimo del paciente.

En el resto de las indicaciones, afortunadamente, enterococo resistente a vancomicina es raro en nuestro medio y la información disponible de manejo de ECN es escasa. En cualquier caso, el tratamiento con daptomicina está indicado en las situaciones en que se fuera a utilizar vancomicina pero el paciente presente una insuficiencia renal (fig. 1).

Independientemente del antibiótico que se elija, ante una sospecha (y posterior confirmación de bacteriemia por *S. aureus*) es esencial la atención clínica temprana, incluyendo la identificación y el manejo adecuado de la fuente de infección, de su extensión y de cualquier complicación. Siempre que el origen de la infección sea un cuerpo extraño, en la mayoría de los casos, es clave retirarlo. Asimismo, es básico el desbridamiento de cualquier foco infeccioso y la realización de hemocultivos de control entre las 48 y 96 h de iniciado el tratamiento⁸².

En conclusión, daptomicina es una nueva alternativa antibiótica en el tratamiento de bacteriemia por grampositivos. Está indicada como tratamiento empírico de primera elección en todos los pacientes críticos con sospecha de infección bacteriémica por grampositivos con disfunción renal, y/o de hospitales donde la prevalencia de cepas de *S. aureus* con CMI a vancomicina > 1 mg/l es significativa o no se conoce, hasta la identificación del microorganismo y su sensibilidad. Además está indicada como tratamiento dirigido en esos mismos pacientes si se identifica SARM con CMI de vancomicina > 1

mg/l y en los pacientes en que, independientemente de la CMI, vancomicina esté contraindicada por disfunción renal. En espera de más estudios podría valorarse la posibilidad de añadir daptomicina en pacientes con infecciones graves por *S. aureus* sensibles a meticilina con mala respuesta a cloxacilina (a pesar de la limpieza quirúrgica del foco y/o retirada, en su caso, de material extraño infectado) y CMI a vancomicina $\geq 1,5$ mg/l, ya que esta asociación resultó sinérgica en pacientes con bacteriemia persistente por SARM⁸³. Es importante seguir generando estudios que evalúen el papel de daptomicina en estas situaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Bano J, Salavert-Lleti M. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:111-30.
- Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergence of a single clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Madrid children. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:31-5.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Healthcare-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791-7.
- Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1431-9.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-17.
- ENVIN; 2010. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/temas/investigacion/registros-semicyuc/envin>
- Oteo J, Cuevas O, Navarro C, Aracil B, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 3469 enterococci isolated from blood (EARSS experience 2001-06, Spain): increasing ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:1044-5.
- Cercenado E. Update of antimicrobial resistance in Gram-positive microorganisms. *Med Clin (Barc)*. 2010;135 Suppl 3:10-5.
- González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1171-7.
- Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:333-9.
- Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:192-7.
- Stryjowski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr, Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2007;44:190-6.
- Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2398-402.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49:325-7.
- Patel N, Pai MP, Rodvold KA, Lomaestro B, Drusano GL, Lodise TP. Vancomycin: we can't get there from here. *Clin Infect Dis*. 2011;52:969-74.
- Moise PA, Smyth DS, El Fawal N, Robinson DA, Holden PN, Forrest A, et al. Microbiological effects of prior vancomycin use in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:85-90.
- Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1418-23.

21. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med*. 2006;34:2069-74.
22. Shime N, Kosaka T, Fujita N. The importance of a judicious and early empiric choice of antimicrobial for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1475-9.
23. Gómez J, García-Vázquez E, Banos R, Canteras M, Ruiz J, Banos V, et al. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:239-45.
24. Rodríguez-Baño J, Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, et al. Impact of inappropriate empirical therapy for sepsis due to health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect*. 2009;58:131-7.
25. Gasch O, Camoerz M, Domínguez M, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Predictive factors for overall mortality (OM) in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bloodstream infection (BSI). Prospective study in 22 Spanish hospitals. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Chicago, USA; 2011. Abstract K-950.
26. Lewis T, Chaudhry R, Nightingale P, Lambert P, Das I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, outcome, and laboratory characteristics in a tertiary referral center in the UK. *Int J Infect Dis*. 2011;15:e131-5.
27. Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, González MP, Almirante B, Cercenado E, et al. Community-onset and nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:336-41.
28. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones AE. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2010;50:814-20.
29. Cervera C, Almela M, Martínez-Martínez JA, Moreno A, Miró JM. Risk factors and management of Gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34 Suppl:S26-30.
30. Micek ST. Alternatives to vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis*. 2007;45 Suppl 3:S184-90.
31. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Optimizing therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:624-1.
32. Almirante B. Bacteriemia e infecciones endovasculares por grampositivos: nuevas opciones terapéuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 2:44-52.
33. Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:3-15.
34. Eliopoulos GM. Antimicrobial agents for treatment of serious infections caused by resistant *Staphylococcus aureus* and enterococci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:826-31.
35. Moellering RC Jr. Current treatment options for community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1032-7.
36. Llinares P. Linezolid. *Rev Esp Quimioter*. 2008; Monograf:68-73.
37. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:335-44.
38. Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B, Hails J, Jones K, Kwaku F, et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:345-55.
39. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:923-9.
40. Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:53-66.
41. Tack KJ, Wilcock MH, Bouza E, Herr DH, Izjerma MM, Croos-Dabrera RV, et al. Linezolid versus vancomycin or oxacillin/dicloxacillin for the treatment of catheter-related bloodstream infections. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Chicago, USA; 2007. Abstract K-1748.
42. Rubinstein E, Vaughan D. Tigecycline: a novel glycylcycline. *Drugs*. 2005;65:1317-36.
43. Curcio D. Tigecycline for treating bloodstream infections: a critical analysis of the available evidence. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61:358-9.
44. European Medicines Agency. Cubicin. 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000637/WC500036049.pdf
45. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer HW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:653-65.
46. McCalla C, Smyth DS, Robinson DA, Steenbergen J, Luperchio SA, Moise PA, et al. Microbiological and genotypic analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3441-3.
47. Kanafani ZA, Kourany WM, Fowler VG Jr, Levine DP, Vigiiani GA, Campion M, et al. Clinical characteristics and outcomes of diabetic patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:1477-82.
48. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Campion M, Eisenstein BI, Vigiiani 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.
49. Bhavnani SM, Prakhya A, Hammel JP, Ambrose PG. Cost-effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009;49:691-8.
50. Poutsiaika DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snyderman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. *J Infect*. 2007;54:567-71.
51. 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;33:543-8.
52. Gallagher JC, Pérez 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.
53. 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.
54. Crank CW, Scheetz MH, Brielmaier B, Rose WE, Patel GP, Ritchie DJ, et al. Comparison of outcomes from daptomycin or linezolid treatment for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: A retrospective, multicenter, cohort study. *Clin Ther*. 2010;32:1713-9.
55. McKinnell JA, Patel M, Shirley RM, Kunz DF, Moser SA, Baddley JW. Observational study of the epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteraemia treated with newer antimicrobial agents. *Epidemiol Infect*. 2011;139:1342-50.
56. Castagnola E, Bandettini R, Lorenzi I, Caviglia I, Macrina G, Tacchella A. Catheter-related bacteremia caused by methicillin-resistant coagulase negative staphylococci with elevated minimal inhibitory concentration for vancomycin. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1047-8.
57. Fajardo OM, Hidalgo OR, Rodríguez GS, Rodríguez-Vidal FF, Vera TA, Robles MM. Activity of vancomycin, ciprofloxacin, daptomycin, and linezolid against coagulase-negative staphylococci bacteremia. *Rev Esp Quimioter*. 2011;24:74-8.
58. Almirante B. Clinical experience with daptomycin use in Spain. Global findings from EU-CORE database. *Med Clin (Barc)*. 2010;135 Suppl 3:23-8.
59. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med*. 2007;120 10 Suppl 1:S21-7.
60. Castelo L, Mejide H, Sánchez-Vidal E, Serrano J, Villar R, Llinares P. Nuevas opciones en el tratamiento de la bacteriemia por gram positivos. Experiencia con daptomicina en un hospital terciario. XI Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia. Sociedad Española de Quimioterapia. Madrid, 5-8 octubre de 2011.
61. Hsu LY, Leong M, Balm M, Chan DS, Huggan P, Tan TY, et al. Six cases of daptomycin-non-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Singapore. *J Med Microbiol*. 2010;59:1509-13.
62. Van Hal SJ, Paterson DL, Gosbell IB. Emergence of daptomycin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomycin-naïve patient - a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:603-10.
63. Arias CA, Panesso D, McGrath DM, Qin X, Mojica MF, Miller C, et al. Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *N Engl J Med*. 2011;365:892-900.
64. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigiiani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3245-9.
65. 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;43:1211-9.
66. King EA, McCoy D, Desai S, Nyirenda T, Bicking K. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia and daptomycin: are higher doses necessary? *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2112-8.
67. Hsu DL, Hidayat LK, Quist R, Hindler J, Karlsson A, Yusuf A, et al. Comparison of method-specific vancomycin minimum inhibitory concentration values and their predictability for treatment outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:378-85.
68. Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, Reyes K, Lamerato L, Moore CL, et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest*. 2010;138:1356-62.
69. Wang JL, Wang JT, Sheng WH, Chen YC, Chang SC. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in Taiwan: mortality analyses and the impact of vancomycin, MIC = 2 mg/L, by the broth microdilution method. *BMC Infect Dis*. 2010;10:159.
70. Holmes NE, Turnidge JD, Munchhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis*. 2011;204:340-7.
71. Price J, Atkinson S, Llewelyn M, Paul J. Paradoxical relationship between the clinical outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia and the minimum inhibitory concentration of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2009;48:997-8.
72. Van Hal SJ, Wehrhahn MC, Barbagiannakos T, Mercer J, Chen D, Paterson DL, et al. Performance of various testing methodologies for detection of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in bloodstream isolates. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1489-94.
73. Holland TL, Fowler VG Jr. Vancomycin minimum inhibitory concentration and outcome in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: pearl or pellet? *J Infect Dis*. 2011;204:329-31.
74. Aguado JM, San Juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodríguez-Otero J, Gómez-González C, et al. High vancomycin MIC and complicated methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1099-102.

75. Torres-Sangiao E, Pérez-Castro S, Fernández-Natal MI, Cisterna-Cancer R, Zapico-González M, Fernández-Pérez B, et al. Identification of international circulating lineages of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in North of Spain. Glycopeptide and linezolid susceptibility. *J Med Microbiol.* 2011. Epub ahead of print.
76. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2011. Epub ahead of print.
77. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e18-55.
78. Mensa J, Barberán J, Linares P, Picazo J, Bouza E, Álvarez-Lerma F, et al. Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21:234-58.
79. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:105-15.
80. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Gómez-Grande ML, Jerez V, Lorente-Ramos L, Loza A, et al. Role of daptomycin in the empirical and directed therapy of infections caused by Gram-positive bacteria in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:13-24.
81. Gould IM, Cauda R, Esposito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:202-9.
82. Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 5:S386-93.
83. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang SJ, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis.* 2011;53:158-63.