



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Retos en el tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa. Papel de la daptomicina

Benito Almirante^{a,*} y José M. Miró^b

^aServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:
Endocarditis infecciosa
Daptomicina
Terapéutica

Las infecciones causadas por grampositivos son en la actualidad un problema terapéutico debido a la aparición y diseminación de cepas con resistencia múltiple a los antibióticos utilizados como primera elección. Los glucopéptidos, considerados como fármacos alternativos, tienen una eficacia limitada para el tratamiento de las infecciones graves causadas por estos microorganismos, incluida la endocarditis infecciosa. Entre los nuevos antimicrobianos, aprobados recientemente para su uso en terapéutica, la daptomicina ofrece un buen perfil de eficacia clínica, tanto en ensayo clínico como en experiencias de uso clínico recogidas después de su autorización. Su actividad bactericida y su potencial sinérgico con otros antibióticos, betalactámicos, fosfomicina o aminoglucósidos, la sitúan entre los tratamientos de elección para las infecciones causadas por estafilococos y probablemente enterococos con resistencia múltiple a los antibióticos. La daptomicina ofrece, además, un excelente perfil de seguridad y una tasa muy reducida de resistencias. En nuevos estudios, que incluyan a numerosos pacientes con esta grave infección, se ha de establecer con precisión la eficacia clínica del fármaco para esta indicación terapéutica.

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

Challenges in the antimicrobial treatment of infective endocarditis. Role of daptomycin

ABSTRACT

Keywords:
Infective endocarditis
Daptomycin
Therapeutic options

Infections caused by Gram-positive organisms are currently a therapeutic problem because of the emergence and spread of strains with multiple resistance to antibiotics used as first-line therapeutic options. Glycopeptides, considered as alternative drugs, have limited effectiveness in the treatment of serious infections caused by these microorganisms, including infective endocarditis. Among the new antimicrobial agents recently licensed for use in human therapy, daptomycin offers a good clinical efficacy profile in both clinical trials and in experiences of clinical use registered after approval. Because of its bactericidal activity and potential synergy with other antimicrobial agents, such as beta-lactams, fosfomicin and aminoglycosides, daptomycin is among the first-line options in the treatment of infections caused by staphylococci and probably enterococci with multiple resistance to antibiotics. Daptomycin also offers an excellent safety profile and a very low rate of resistance. Further studies, including many patients with this serious infection, should precisely determine the clinical efficacy of daptomycin in this indication.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: balmiran@vhebron.net (B. Almirante).

Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección poco frecuente que se acompaña de una tasa importante de complicaciones graves, a menudo necesita de un tratamiento combinado medicoquirúrgico y, en la actualidad, comporta una mortalidad hospitalaria que supera el 20%. En las últimas décadas, la enfermedad ha experimentado profundos cambios epidemiológicos, se han aportado numerosos avances en los métodos para su diagnóstico y se ha evaluado la eficacia de nuevas estrategias terapéuticas¹. Entre los cambios más significativos se encuentra la modificación sustancial del espectro etiológico de la infección. Aunque alrededor de un 75% de los casos sigue siendo producido por diferentes especies de cocos grampositivos (CGP), en las series más recientes publicadas y en nuestra propia experiencia, los estafilococos, tanto *Staphylococcus aureus* como las especies coagulasa negativa (ECN) de estafilococos, son los agentes etiológicos más frecuentes de la infección, llegando a ocasionar hasta más de un 40% del total de los episodios (tabla 1)²⁻⁵.

La importancia de estos patógenos como agentes causales de la EI no radica únicamente en su elevada y creciente frecuencia, sino que también es relevante el impacto de la resistencia de estos microorganismos a los antibióticos de primera elección para su terapéutica. En la serie internacional del International Collaboration on Endocarditis (ICE) se constata que el 27,4% de las cepas de *S. aureus* son resistentes a la meticilina (SARM)⁶. Asimismo, la frecuencia de resistencia a los antimicrobianos en ECN de estafilococos puede ser muy elevada.

En los últimos años se han incorporado diversos fármacos de utilidad para el tratamiento de las infecciones graves causadas por CGP con resistencia múltiple a los antibióticos. La daptomicina es un lipopéptido cíclico, aprobado para su uso en humanos desde el año 2003, que posee una potente y rápida actividad bactericida frente a la mayoría de bacterias grampositivas^{7,8}. Su mecanismo de acción es singular, ya que actúa produciendo una despolarización de la membrana celular bacteriana con la colaboración del calcio iónico extracelular y, por tanto, puede destruir bacterias en fase dormiente ("resting") y podría ser muy eficaz en las infecciones por biocapas. Además, su difusión al interior de las vegetaciones valvulares es excelente. La vida media prolongada permite la administración de una dosis única diaria, circunstancia que conlleva una disminución notable del riesgo de efectos adversos musculares, y actualmente sus indicaciones clínicas son las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y las bacteriemias producidas por *S. aureus*, con la inclusión de las secundarias a endocarditis de las válvulas derechas cardíacas^{9,10}.

Papel de la daptomicina en el tratamiento de la endocarditis infecciosa

Endocarditis infecciosa causada por Staphylococcus aureus

La eficacia de la daptomicina para el tratamiento de la EI por *S. aureus*, tanto causada por cepas sensibles como resistentes a la cloxacilina, ha sido evaluada en diferentes estudios de modelos experimentales en ratas y conejos¹¹⁻¹⁶. En todos ellos, la administración de daptomicina obtuvo una reducción significativa del número de colonias bacterianas en las vegetaciones aórticas, en comparación con los animales no tratados. La eficacia de daptomicina en los diferentes estudios fue similar a la vancomicina y a la teicoplanina para el tratamiento de la endocarditis experimental por SARM, y el porcentaje de esterilidad de las vegetaciones osciló entre el 10 y el 100%. En el modelo experimental de endocarditis causada por cepas de *S. aureus* sensibles a cloxacilina, la daptomicina en dosis única diaria mostró una eficacia superior a la vancomicina, con relación al número de colonias y al porcentaje de esterilización de las válvulas, y similar a la obtenida con las penicilinas antiestafilocócicas.

La daptomicina ha mostrado una actividad claramente sinérgica con gentamicina, con cloxacilina o con otros betalactámicos frente a

cepas de SARM¹⁷⁻¹⁹. Asimismo, en un modelo de simulación de vegetaciones cardíacas se ha comprobado que la asociación de daptomicina, en dosis única diaria de 6 mg/kg, con gentamicina, a dosis de 5 mg/kg/24 h, tiene un importante efecto de sinergia frente a *S. aureus*, circunstancia que podría contribuir a aumentar su eficacia para el tratamiento de la endocarditis y a disminuir la posible nefrotoxicidad por aminoglucósidos²⁰. En el modelo animal experimental con farmacocinética humanizada, utilizando una cepa de *S. aureus* con una concentración mínima inhibitoria (CMI) ≥ 2 mg/l, la adición de gentamicina no mostró efecto sinérgico y la de rifampicina mostró antagonismo²¹. Este fenómeno es controvertido y no se observa en el modelo experimental de biocapas^{11,12,22,23}, probablemente debido a que la combinación de daptomicina y rifampicina puede ser antagónica en células planctónicas y es claramente sinérgica frente a bacterias durmientes. Por otra parte, se especula sobre la posibilidad de que la asociación de daptomicina y gentamicina puede prevenir la aparición de mutantes resistentes a la daptomicina²¹. En algunos trabajos recientes se ha descrito la existencia de efecto sinérgico, in vitro o in vivo, con la combinación de daptomicina con fosfomicina²⁴, oxacilina²⁵ o trimetoprim-sulfametoxazol²⁶.

El impacto de los inóculos bacterianos de *S. aureus*, sensible y resistente a cloxacilina, elevados (9,5 log₁₀ de colonias) o moderados (5,5 log₁₀ de colonias) sobre las actividades de nafcilina, linezolid, vancomicina y daptomicina ha sido evaluado en un modelo de simulación de vegetaciones. Con un inóculo moderado la nafcilina (a las 4 h), la daptomicina (a las 4 h) y la vancomicina (a las 32 h) muestran actividad bactericida, mientras que linezolid tiene actividad bacteriostática. Con un inóculo elevado sólo la daptomicina muestra actividad bactericida (a las 24 h) y al asociar gentamicina el efecto se consigue a las 8 h²⁷.

En el modelo experimental se ha comprobado que la eficacia de daptomicina para el tratamiento de la EI causada por cepas con una CMI ≥ 2 mg/l es claramente superior a la observada con el uso de vancomicina a dosis convencionales (equivalente a 1 g/12 h) o a dosis elevadas (equivalente a 1 g/6 h). En este modelo, en 13 de los 18 animales tratados con dosis convencionales de daptomicina, se consiguió esterilizar las vegetaciones²⁸.

En el estudio reciente de Fowler et al²⁹ sobre la eficacia de la daptomicina para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*, se incluyó a 55 pacientes con el diagnóstico final de EI definida (35 de ellas afectando a las válvulas derechas y 18 a las izquierdas). Alrededor de un tercio de los casos estaba causado por SARM. La eficacia de la daptomicina, a los 42 días de finalizado el tratamiento antibiótico, para el tratamiento de la endocarditis derecha por *S. aureus* fue del 42%, idéntica a la obtenida con el tratamiento convencional comparador con vancomicina o cloxacilina, asociados a la gentamicina en ambos casos. La eficacia en la endocarditis izquierda también fue similar, aunque se incluyó un número muy reducido de pacientes y, por ello, no es posible obtener conclusiones al respecto de ésta. La terapéutica con daptomicina sola o con vancomicina y gentamicina asociadas fue ineficaz para el tratamiento de la endocarditis izquierda por SARM³⁰.

La rigidez metodológica del ensayo clínico descrito, en cuanto a la eficacia clínica y microbiológica a las 6 semanas de finalizar el tratamiento, infravalora el resultado final de la eficacia de las 2 modalidades terapéuticas, por lo que cabe estimar que la eficacia de daptomicina para la endocarditis derecha será muy superior a la cifra obtenida en dicho ensayo, como se ha señalado en publicaciones posteriores³¹. En la endocarditis izquierda la eficacia de daptomicina es tan limitada como sus comparadores; sin embargo, la adición de otros antibióticos sinérgicos, como betalactámicos, fosfomicina, aminoglucósidos o cotrimoxazol^{11,12,17-19,21,24-26}, o el aumento de la dosis diaria ≥ 10 mg/kg de peso podrían mejorar claramente la posibilidad de éxito terapéutico y constituir una opción para la terapia de la endocarditis izquierda por SARM y, posiblemente, contribuir a reducir la aparición durante el tratamiento de cepas no susceptibles al

Tabla 1
Agentes etiológicos de la endocarditis infecciosa en series recientes

Microorganismo	Hoën B, 1999; n = 390	Murdoch DR, 2000-2005; n = 2.781	Gálvez-Acebal J, 1984-2006; n = 705	Sy RW, 2000-2006; n = 1.536	HUVH, 2000-2010; n = 449	Hospital Clínic, 2000-2010; n = 518
<i>Staphylococcus aureus</i>	90 (23,1%)	869 (31,2%)	137 (19,4%)	493 (32,1%)	108 (24,1%)	142 (27,5%)
Resistente a meticilina*	NR	NR	NR	101 (20,5%)	18 (16,7%)	31 (22%)
ECN	25 (6,4%)	304 (10,9%)	102 (14,5%)	83 (5,4%)	48 (10,7%)	81 (15,6%)
Estreptococos	196 (50,3%)	810 (29,1%)	292 (41,4%)	358 (23,3%)	149 (33,2%)	147 (28,4%)
Enterococos	29 (7,4%)	283 (10,2%)	78 (11,1%)	142 (9,2%)	71 (15,8%)	60 (11,6%)

ECN: especies coagulasa negativa de estafilococos; HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron; NR: no reportado.

*Porcentajes aplicados sobre el total de casos de endocarditis infecciosa causada por *Staphylococcus aureus*.

fármaco^{28,32-34}. En un estudio reciente se ha comprobado que la asociación de daptomicina con cloxacilina a dosis elevadas es capaz de negativizar los hemocultivos en las bacteriemias persistentes por SARM no sensibles a daptomicina³⁵. Este estudio es muy interesante, ya que demuestra el mecanismo de la sinergia de la combinación (que probablemente puede extrapolarse a otros betalactámicos o a la fosfomicina), consistente en que la cloxacilina origina un cambio en la proporción de fosfolípidos de la membrana celular bacteriana que reduce la carga eléctrica externa, favoreciendo con ello la incorporación de daptomicina.

Los datos aportados por el registro Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE®) aportan una frecuencia de éxito terapéutico del 60% para las EI de cavidades izquierdas causadas por SARM (9/15 pacientes), del 75% para las causadas por cepas sensibles a la meticilina (3/4 pacientes) y del 63% para las EI de cavidades derechas causadas por SARM (5/8 pacientes)³⁶. En los datos procedentes del registro europeo (denominado EU-CORE®) se observa también una respuesta favorable en el 81% de los pacientes con EI causada por *S. aureus* tratados con daptomicina³⁷.

Con la información disponible, procedente de los estudios de sensibilidad antimicrobiana, de los modelos experimentales, del ensayo clínico y de la experiencia publicada después de su comercialización, las recomendaciones actuales consideran la daptomicina, a dosis no inferiores a 6 mg/kg de peso y día, como un tratamiento de segunda línea en la EI por *S. aureus*³⁸⁻⁴⁰. En los pacientes graves podría valorarse su uso empírico de forma previa a los resultados microbiológicos⁴¹. En los casos de infecciones causadas por cepas de SARM con CMI a la vancomicina superior a 1 µg/ml o con riesgo elevado de nefrotoxicidad por vancomicina, este antibiótico podría ser considerado como de primera elección.

Endocarditis infecciosa causada por Enterococcus faecalis

En el modelo experimental de endocarditis enterocócica, utilizando diferentes cepas con sensibilidad y resistencia a ampicilina y a glucopéptidos, se ha comprobado que la eficacia de daptomicina es similar a la de amoxicilina y a la de vancomicina para las cepas sensibles a estos antimicrobianos⁴²⁻⁴⁶. Sin embargo, la daptomicina fue significativamente superior a la teicoplanina para el tratamiento de las cepas resistentes a los glucopéptidos con el fenotipo *VanB* y superior a todos los comparadores para la terapia de cepas con fenotipo *VanA*. La daptomicina consiguió además una esterilización de las vegetaciones en casi la totalidad de los animales tratados⁴². En otro estudio experimental se comprobó que la asociación de daptomicina y gentamicina consigue una reducción significativa del número de colonias en las vegetaciones aórticas infectadas por *E. faecium* resistente a vancomicina, en relación con daptomicina sola o con teicoplanina⁴³. La asociación de daptomicina con ampicilina, gentamicina o

rifampicina ha mostrado actividad sinérgica frente a enterococos (incluyendo cepas resistentes a vancomicina)^{17,18,47,48}.

La experiencia de tratamiento con daptomicina para la endocarditis enterocócica en humanos es muy escasa. En una revisión sistemática de la bibliografía publicada⁴⁹, únicamente se recogen 4 casos de endocarditis causada por cepas resistentes a glucopéptidos tratados con daptomicina, en pacientes con importantes comorbilidades y terapias previas con otros antibióticos. La curación definitiva se obtuvo en uno de ellos. En el registro EU-CORE® se han recogido 22 episodios de endocarditis enterocócica (18 causada por *E. faecalis* y 4 por *E. faecium*) con un éxito terapéutico en el 73% de los casos³⁷.

Los resultados del modelo experimental y la experiencia previa en humanos ofrecen la posibilidad de utilizar daptomicina, sola o asociada a gentamicina, como uno de los tratamientos alternativos para la endocarditis enterocócica, en especial para la causada por cepas resistentes a los glucopéptidos. La reciente descripción del desarrollo de resistencia a daptomicina durante el tratamiento de pacientes con bacteriemia complicada por *E. faecalis* y *E. faecium* obliga a que si se utiliza este fármaco para el tratamiento de pacientes con endocarditis enterocócica se compruebe la eficacia del tratamiento y la CMI de los casos que persistan bacteriémicos, ya que en la actualidad se desconoce el impacto que este fenómeno puede tener. Los casos que fracasaron en este estudio desarrollaron CMI que osciló entre 8 y 32 mg/l, y el mecanismo genético que explicó el desarrollo de esta resistencia se debió a cambios en la composición de fosfolípidos de la membrana celular y, por tanto, de su carga eléctrica externa, que al ser más positiva repulsaba a la daptomicina⁵⁰.

Endocarditis infecciosa causada por otras bacterias grampositivas

Hasta el momento actual hay muy poca experiencia publicada, ni en el modelo experimental ni en humanos, del uso de daptomicina para el tratamiento de la endocarditis causada por otras bacterias grampositivas diferentes a *S. aureus* o enterococos. Dada la actividad in vitro de este antibiótico frente a dichos microorganismos⁷⁻⁹, podría asegurarse que constituye una buena alternativa terapéutica. Un estudio en un modelo animal de endocarditis por *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina⁵¹, utilizando farmacocinética humanizada, demostró que daptomicina fue mucho más activa que vancomicina, lo que justifica su utilización en la endocarditis por ECN de estafilococos. También se observó que daptomicina administrada a 10 mg/kg fue más activa que cuando se administró a una dosis de 6 mg/kg. La reciente publicación⁵² de la eficacia de daptomicina para el tratamiento de una serie de casos de endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores causada en su mayoría por ECN de estafilococos o *S. aureus* avala esta hipótesis. Por otra parte, 2 grupos de investigadores distintos⁵³⁻⁵⁵ han demostrado el desarrollo, in vitro y en el modelo de experimentación animal, de resistencia de alto nivel a daptomicina (CMI ≥ 256 mg/l) en aislados del

grupo *Streptococcus mitis*. Este hallazgo hace que daptomicina deba utilizarse con precaución en la endocarditis por estreptococos del grupo *viridans*, hasta que estudios futuros determinen el impacto clínico de este fenómeno.

Experiencia clínica del uso de daptomicina para el tratamiento de la endocarditis en España (datos procedentes del registro EU-CORE®)

En la tabla 2 se recogen las principales características demográficas y clínicas de los 104 pacientes incluidos en el registro en los 49 hospitales españoles participantes durante el período de enero de 2006 a marzo de 2010. El tratamiento con daptomicina se prescribió en un porcentaje algo superior de varones (60% de la población total), siendo la mediana de edad del total de los pacientes de 64,3 años. Más del 80% de los pacientes presentaba alguna comorbilidad asociada, siendo las más importantes la insuficiencia renal (el 47% de los casos tenía un aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento < 50 ml/min), la diabetes mellitus, la enfermedad cerebrovascular crónica, las neoplasias y la enfermedad crónica del aparato respiratorio.

La EI afectaba a las válvulas izquierdas (EIVI) en el 82% de los casos y de forma exclusiva a las válvulas derechas (EIVD) en los restantes. En el 85% de los casos la daptomicina se utilizó como tratamiento de rescate por diferentes situaciones clínicas, siendo las más relevantes la aparición o el deterioro significativo de la función renal relacionada con el antibiótico administrado en primera elección o con otras causas, la ausencia de respuesta clínica evidente o la presencia de reacciones de hipersensibilidad u otros efectos adversos relacionados con la medicación previa. Los antibióticos, o sus combinaciones, más utilizados con anterioridad a la daptomicina fueron: vancomicina (56,2%), gentamicina (38,5%), rifampicina (29,8%), levofloxacin (12,5%) y linezolid (18%). La mediana de tiempo de tratamiento antibiótico previo fue de 10 días.

La daptomicina se utilizó de forma predominante en régimen de administración hospitalario, aunque un 15% de los pacientes recibió la totalidad o una parte importante del tratamiento en régimen ambulatorio (fundamentalmente, administrado en situaciones de hospitalización a domicilio). El 40% de los pacientes recibió el tratamiento con daptomicina estando ingresado en la unidad de cuidados intensivos.

La dosificación del fármaco fue variable, oscilando entre una dosis mínima diaria de 4 mg/kg de peso y una dosis máxima de 10 mg/kg de peso (fig. 1). En 93 pacientes (89,4%) se utilizó una dosis de daptomicina \geq 6 mg/kg de peso. En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o en programa de depuración extrarrenal), la dosis correspondiente de daptomicina se

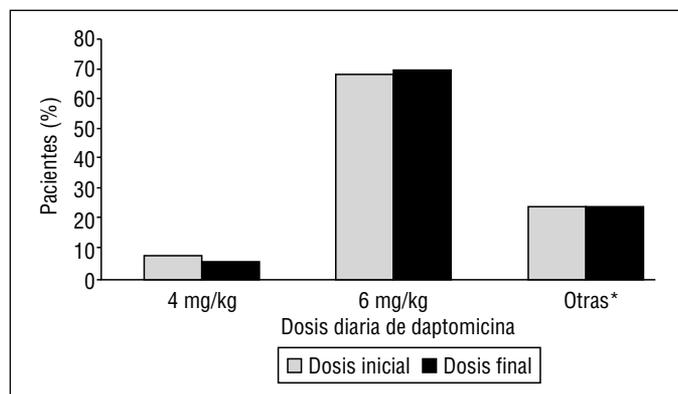


Figura 1. Representación gráfica de la dosificación de daptomicina en los 104 pacientes tratados en España. *En 20 de 25 casos la dosis diaria administrada fue > 6 mg/kg de peso.

Tabla 2

Datos demográficos y clínicos de los 104 pacientes con endocarditis infecciosa tratados con daptomicina en España (enero 2006-marzo 2010)

Característica	N.º pacientes (%)
Sexo masculino	62 (60)
Media de edad, años (DE)	64,3 (\pm 15,6)
Pacientes de edad superior a los 65 años	60 (58)
Peso medio en kg (DE)	70,8 (\pm 15,1)
Comorbilidades más frecuentes	
Insuficiencia renal ^a	49 (47)
Diabetes mellitus	25 (24)
Enfermedad cerebrovascular crónica	10 (10)
Neoplasia	9 (9)
EPOC	9 (9)
Enfermedad valvular cardíaca conocida	54 (52)
Válvulas cardíacas afectadas ^b	
Izquierdas	85 (82)
Derechas	19 (18)
Tipo de tratamiento	
Rescate	88 (85)
De primera elección	16 (15)
Pacientes ingresados en UCI	42 (40)
Uso en régimen de tratamiento domiciliario	16 (15)
Mediana de días de tratamiento (media \pm DE)	28 (28,4 \pm 19,3)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^aAclaramiento de creatinina < 50 ml/min al inicio del tratamiento con daptomicina. En 15 de estos pacientes había un diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica.

^bEn 4 pacientes la endocarditis infecciosa afectaba a las válvulas de ambas cavidades cardíacas.

administró con intervalos de 48 h o después de la sesión de depuración extrarrenal. La duración mediana del tratamiento con daptomicina fue de 28 días. Los pacientes con EIVI recibieron un tratamiento más prolongado (30,9 \pm 20,1 días) que los afectados de EIVD (20,4 \pm 12,7 días).

La etiología de las EI tratadas con daptomicina se muestra en la figura 2. Aproximadamente en el 60% de las EI causadas por *S. aureus* el agente causal era resistente a la meticilina. La eficacia clínica global fue del 76%, siendo del 71% en la EIVI y del 93,8% en las de las válvulas derechas (fig. 3). En la figura 4 se muestra la eficacia clínica

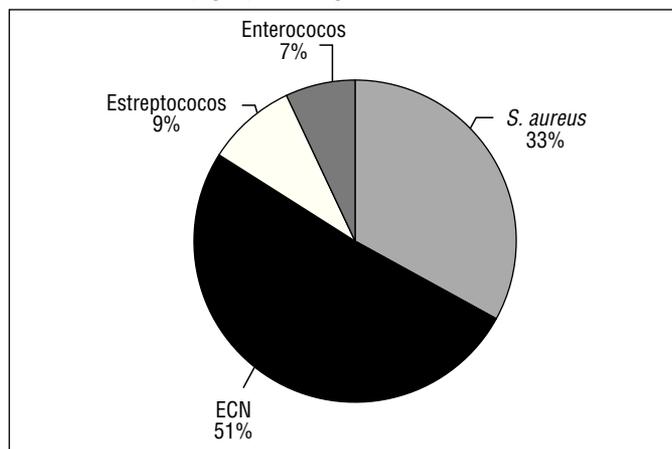


Figura 2. Microorganismos causantes de los 104 episodios de endocarditis infecciosa tratados con daptomicina en España. ECN: especies coagulasa negativa de estafilococos.

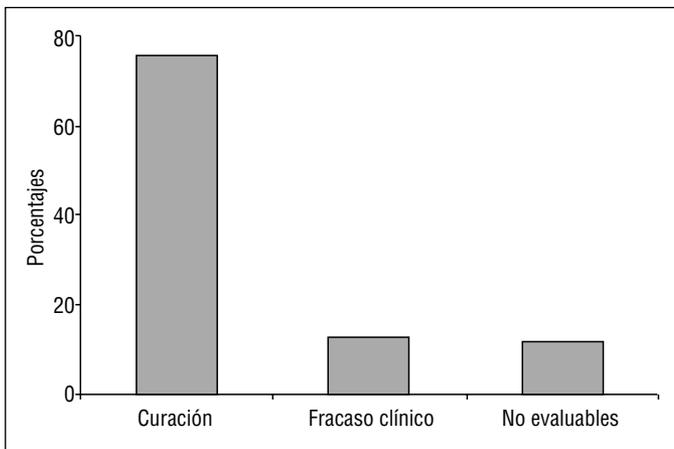


Figura 3. Respuesta clínica global de los 104 pacientes tratados con daptomicina en España.

de daptomicina en función de diversas variables clínicas analizadas. No se detectaron efectos adversos que obligaran a la retirada del fármaco, aunque en 7 casos se observó un incremento de la cifra de creatinfosfocinasa (CPK) superior a 10 veces su valor máximo.

Conclusiones

Los resultados de los ensayos clínicos controlados, a menudo, no reflejan ni representan la práctica clínica rutinaria. Los rigurosos criterios de inclusión y exclusión de los casos, las definiciones de éxito o fracaso terapéutico y la necesidad de adaptarse a un protocolo riguroso de dosificación, intervalos entre dosis y realización preestablecida de determinadas pruebas diagnósticas o terapéuticas, entre otras razones, convierten a estos trabajos en el elemento necesario para su autorización y ofrecen la posibilidad de ampliar la utilización del fármaco a diferentes indicaciones o situaciones clínicas poco representadas en éstos. Por lo tanto, los registros de utilización de un fármaco después de su comercialización o incluso en fases de uso

compasivo, como el EU-CORE, permiten conocer con una mayor precisión aspectos relevantes de su uso rutinario, de sus indicaciones clínicas, de la dosificación más habitual en cada una de ellas, y de su eficacia y perfil de seguridad en un número considerable de pacientes tratados.

Mediante el análisis de los pacientes incluidos en el registro del EU-CORE de los hospitales españoles se puede comprobar el uso rutinario de daptomicina para el tratamiento de la EI en una representación amplia de éstos. En resumen, la eficacia de daptomicina para esta indicación clínica es muy elevada, aunque es necesario remarcar que la mayoría de pacientes ha recibido el tratamiento como una terapia de rescate. Las tasas de éxito clínico son superiores en pacientes con EI que afecta a las válvulas derechas y en los que reciben el fármaco en una terapia de rescate, aunque el número de casos incluidos como terapia de primera línea es escaso y no permite obtener conclusiones definitivas. El perfil de seguridad del fármaco es excelente y, a pesar de que un determinado número de pacientes tiene ligeros o moderados incrementos de los valores de la CPK, la retirada del antibiótico por la aparición de efectos adversos es excepcional. Daptomicina puede utilizarse de forma eficaz y segura en tratamientos de tipo secuencial, es decir, con inicio de la administración del fármaco en el ámbito hospitalario y completar el tratamiento en régimen ambulatorio³⁶. La posología habitual, con una única administración diaria o a días alternos en casos de deterioro importante de la función renal, favorece de manera considerable la aplicación de esta modalidad terapéutica.

La experiencia clínica del uso rutinario de daptomicina en nuestro país, al igual que se ha observado en otros registros similares americanos³⁴, sugiere que es un antibiótico eficaz y seguro para el tratamiento de la EI causada por estafilococos y que ha de utilizarse con precaución cuando se administre como tratamiento alternativo en la producida por otras bacterias grampositivas.

Conflicto de intereses

B. Almirante ha sido ponente y asesor científico para Novartis, Pfizer, MSD, Gilead y Janssen, y ha recibido ayudas para la investigación de Pfizer y Gilead.

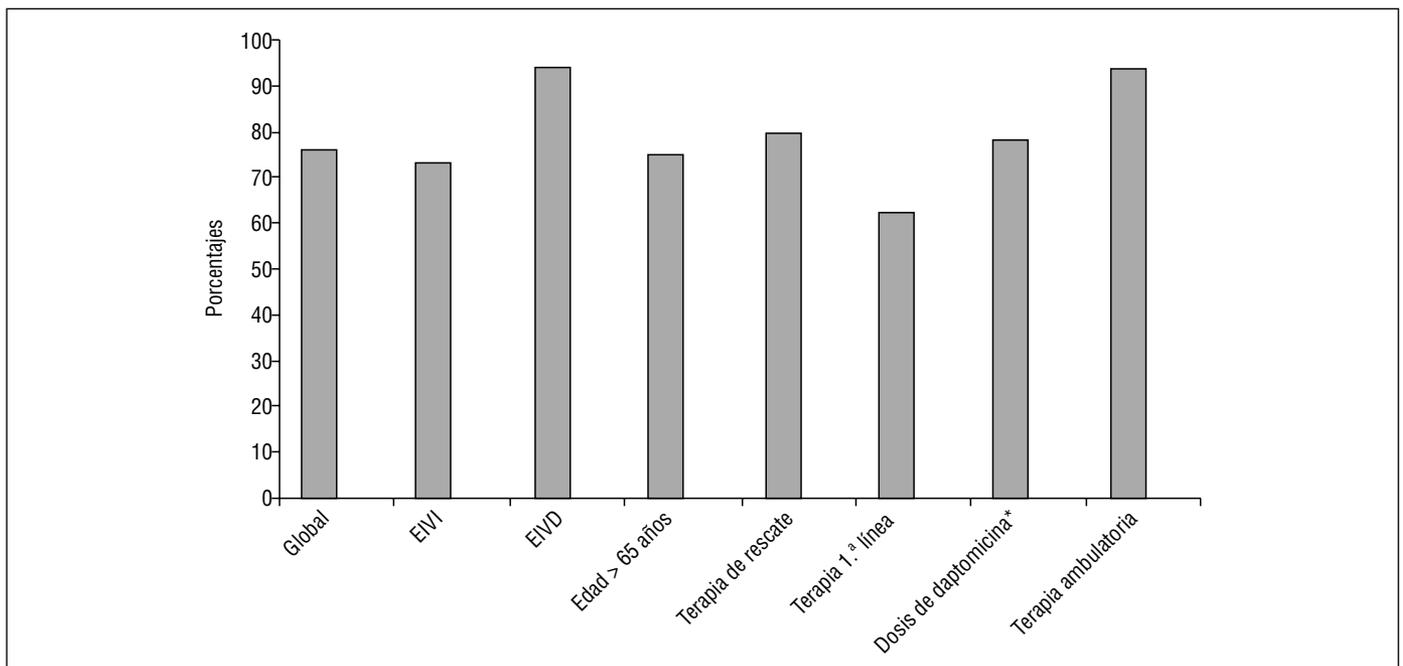


Figura 4. Eficacia clínica de daptomicina en función de diversas variables demográficas, clínicas y terapéuticas. EIVD: endocarditis infecciosa de válvulas derechas; EIVI: endocarditis infecciosa de válvulas izquierdas. *Dosis administrada de daptomicina \geq 6 mg/kg de peso.

J.M. Miró ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Cubist, Gilead Sciences, Merck, Novartis, Pfizer y Theravance; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Cubist, Novartis, Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE, Madrid), Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (MSPSI, Madrid), National Institutes of Health (NIH, Bethesda, MA, USA); ha recibido compensación económica por conferencias de Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Cubist, Glaxo Smith Kline, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Theravance y ViiV Healthcare. J.M. Miró tuvo durante el año 2011 una beca (INT 10/219) de Intensificación de la Actividad Investigadora del Sistema Nacional de Salud y del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña (Programas I3 SNS y PRICS).

Bibliografía

- Fernández-Hidalgo N, Almirante B. La endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y pronósticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. En prensa 2012. doi: 10.1016/j.eimc.2011.11.005.
- Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA*. 2002;288:75-81.
- 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-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:463-73.
- Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Bano J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, Plata A, Ruiz J, et al. Prognostic factors in left-sided endocarditis: results from the Andalusian multicenter cohort. *BMC Infect Dis*. 2010;10:17.
- Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J*. 2010;31:1890-7.
- Fowler VG Jr, Miró JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA*. 2005;293:3012-21.
- Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinones, glycopeptides and cyclic lipopeptides. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:236-46.
- Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against gram-positive strains collected in European hospitals: results from 7 years of resistance surveillance (2003-2009). *J Chemother*. 2011;23:200-6.
- Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:283-8.
- Hair PI, Keam SJ, 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;67:1483-512.
- 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.
- Voornt GP, Kuyvenhoven J, Goessens WH, Schmal-Bauer WC, Broeders PH, Thompson J, et al. Role of tolerance in treatment and prophylaxis of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis with vancomycin, teicoplanin, and daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:487-93.
- 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.
- Kaatz GW, Seo SM, Reddy VN, Bailey EM, Rybak MJ. Daptomycin compared with teicoplanin and vancomycin for therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:2081-5.
- Kennedy S, Chambers HF. Daptomycin (LY146032) for prevention and treatment of experimental aortic valve endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1522-5.
- Eliopoulos GM, Willey S, Reiszner E, Spitzer PG, Caputo G, Moellering RC. In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30:532-5.
- Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV. Evaluation of in vitro interaction of daptomycin with gentamicin or beta-lactam antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Enterococci* by FIC index and timed-kill curves. *J Chemother*. 2005;17:614-21.
- Cilli F, Aydemir S, Tunger A. In vitro activity of daptomycin alone and in combination with various antimicrobials against Gram-positive cocci. *J Chemother*. 2006;18:27-32.
- Rand KH, Houck HJ. Synergy of daptomycin with oxacillin and other beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2871-5.
- Tsuji BT, Rybak MJ. Short-course gentamicin in combination with daptomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2735-45.
- Miró JM, García de la María C, Armero Y, Soy D, Moreno A, Del Río A, et al. Addition of gentamicin or rifampin does not enhance the effectiveness of daptomycin in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4172-7.
- Miró J, Entenza J, Del Río A, García de la María C, Giddey M, Armero Y, et al. Daptomycin (DAP) plus fosfomicin (FOM) is synergistic against methicillin-susceptible (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains: from bench to bedside. En: 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: ASM Press; 2009.
- Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of daptomycin pharmacodynamics and resistance at various dosage regimens against *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibilities to daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:3061-7.
- John AK, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaefer P, Zimmerli W, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:2719-24.
- Miró JM, Entenza J, Del Río A, García de la María C, Giddey M, Armero Y, et al. In vitro activity of daptomycin (DAP) plus oxacillin (OXA) against methicillin-susceptible (MSSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. En: 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: ASM Press; 2010.
- Steed ME, Vaidya S, Rybak MJ. Novel daptomycin combinations against daptomycin-nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro model of simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:5187-92.
- LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4665-72.
- Marco F, De la María 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.
- Fowler VG, 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.
- 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.
- Torres-Tortosa M, Caballero-Granado FJ, Canueto J. Therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:2153-4; author reply, 2155.
- Chambers HF, Basuino L, Diep BA, Steenbergen J, Zhang S, Tattavin P, et al. Relationship between susceptibility to daptomycin in vitro and activity in vivo in a rabbit model of aortic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1463-7.
- Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study. *Pharmacotherapy*. 2011;31:527-36.
- Wu G, Abraham T, Rapp J, Vastey F, Saad N, Balmir E. Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:192-6.
- 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.
- 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.
- Dohmen P, Guleri A, Petrosillo N, Utili R, González Sanz V, Seaton RA. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from European Cubicin Outcomes Registry and Experience (EU-CORE). En: 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2010.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111:e394-434.
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:2369-413.
- Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Pery JD, Prendergast BD, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:269-89.
- Cervera C, Castañeda X, Pericas JM, Del Río A, De la María CG, Mestres C, et al. Clinical utility of daptomycin in infective endocarditis caused by Gram-positive cocci. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:365-70.
- Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Entenza JM. Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multidrug-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1208-14.
- Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of

- experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:2611-6.
44. Ramos MC, Grayson ML, Eliopoulos GM, Bayer AS. Comparison of daptomycin, vancomycin, and ampicillin-gentamicin for treatment of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1864-9.
 45. Hindes RG, Willey SH, Eliopoulos GM, Rice LB, Eliopoulos CT, Murray BE, et al. Treatment of experimental endocarditis caused by a beta-lactamase-producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:1019-22.
 46. Bush LM, Boscia JA, Kaye D. Daptomycin (LY146032) treatment of experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:877-81.
 47. Rand KH, Houck H. Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:530-2.
 48. Rand KH, Houck HJ, Silverman JA. Daptomycin-reversible rifampicin resistance in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:1017-20.
 49. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:7-19.
 50. 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.
 51. García-de-la-María 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.
 52. Durante-Mangoni E, Casillo R, Bernardo M, Caianiello C, Mattucci I, Pinto D, et al. High-dose daptomycin for cardiac implantable electronic device-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2012;54:347-54.
 53. Akins RL, Barber KE. Induction of Daptomycin Heterogeneous Resistance in Viridans Group *Streptococci* (VGS) Upon Drug Exposure. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, IL. September 17-20, 2011 [Abstract # E-1315].
 54. Miró JM, Gracia de la María C, Vila-Farres X, Castañeda X, Espinal P, Armero Y, et al. Development of High Level Daptomycin Resistance (HLDR) in *Streptococcus mitis* Group Bloodstream Isolates Recovered from Patients with Infective Endocarditis (IE). 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, IL. September 17-20, 2011 [Abstract # E-1318].
 55. Miró JM, Gracia de la María C, Vila Farrés X, Castañeda X, Espinal P, Armero Y, et al. Addition of gentamicin (GEN) to daptomycin (DAP) prevents the development of high-level DAP-resistance (HLDR) in the treatment of penicillin (PEN)-resistant *Streptococcus mitis* in a rabbit model of experimental endocarditis (EE). 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, IL. September 17-20, 2011 [Abstract # B-051; page # 006].
 56. Cervera C, Del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A, et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29:587-92.