



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Daptomicina en el tratamiento de las infecciones por grampositivos en pacientes con insuficiencia renal crónica

Cristina Sarriá Cepeda

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital de la Princesa, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Daptomicina
Insuficiencia renal
Diálisis
Farmacocinética

La daptomicina es un lipopéptido cíclico, eficaz en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias grampositivas, incluyendo las multirresistentes. Es rápidamente bactericida y escasamente nefrotóxica. Los pacientes con insuficiencia renal grave presentan una disminución en su aclaramiento y un aumento de la semivida de eliminación plasmática. La dosificación recomendada en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) < 30 ml/min en la infección de piel y tejidos blandos es de 4 mg/kg/48 h y de 6 mg/kg/48 h en la bacteriemia y la endocarditis derecha. Estudios farmacocinéticos y datos del registro CORE han permitido mejorar la dosificación de la daptomicina en los pacientes en tratamiento con hemodiálisis, diálisis peritoneal u otras técnicas de depuración externa. Los pacientes con ClCr < 30 ml/min tienen unas tasas de eficacia que oscilan entre el 69,2 y el 96%, siendo éstas similares o inferiores a las observadas en pacientes con ClCr > 30 ml/min. Los pacientes en hemodiálisis pueden tener unas tasas más altas de fracaso clínico. Se exponen los resultados preliminares del EUCORE en el ámbito español. La presencia de insuficiencia renal al comienzo del tratamiento con daptomicina no se asoció con un incremento en las tasas de efectos adversos graves. Daptomicina es un antibiótico con buen perfil de eficacia clínica y seguridad para el tratamiento de infecciones en pacientes con insuficiencia renal crónica. Consensos de diferentes sociedades han incorporado la utilización de daptomicina en el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes con insuficiencia renal.

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

Daptomycin in the treatment of Gram-positive infections in patients with chronic renal failure

ABSTRACT

Keywords:

Daptomycin
Renal insufficiency
Dialysis
Pharmacokinetics

Daptomycin is a cyclic lipopeptide that is effective in the treatment of Gram-positive infections, including those caused by multiresistant pathogens. This drug has rapid bactericidal action and low nephrotoxicity. Patients with severe renal failure show a decrease in its renal clearance and an increase in the elimination half-life. The recommended dose in patients with creatinine clearance (CrCl) < 30 ml/min is 4 mg/kg/48 h in skin and soft tissue infections and is 6 mg/kg/48 h in bacteremia and right endocarditis. Pharmacokinetic studies and data from the CORE Registry have allowed improved the dosing regimen in patients under hemodialysis, peritoneal dialysis and other extrarenal depuration techniques. Patients with a CrCl < 30 ml/min have rates of efficacy ranging between 69.2% and 96%, these rates being similar to or lower than those observed in patients with a CrCl > 30 ml/min. Patients under hemodialysis may have higher rates of clinical failure. This article presents the preliminary results of the EUCORE in Spain. The presence of renal failure at the start of daptomycin therapy is not associated with an increase in the rates of severe adverse effects. Daptomycin has a good safety and efficacy profile for the treatment of infections in patients with chronic renal insufficiency. The consensus documents of distinct societies have incorporated the use of daptomycin in the treatment of bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with renal insufficiency.

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

Introducción

La prevalencia de la insuficiencia renal crónica (IRC) está creciendo al aumentar la edad de los pacientes, la prevalencia de hipertensión arterial y de diabetes mellitus. Un alto porcentaje de pacientes hospitalizados en España tiene deterioro de la función renal. El porcentaje de IRC se eleva según se incrementa la edad, alcanzando en mayores de 80 años el 50%. Los pacientes con IRC desarrollan con más frecuencia insuficiencia renal aguda tras la cirugía, la administración de contraste u otras complicaciones¹. Otros factores relacionados con el desarrollo de insuficiencia renal aguda durante el ingreso incluyen: presencia de ≥ 2 comorbilidades, sepsis, depleción de volumen y utilización de 1 o más fármacos nefrotóxicos^{2,3}. Cuanto mayor es el grado de deterioro de la función renal mayor es la probabilidad de muerte y del alargamiento del tiempo de hospitalización, lo que conlleva un incremento de los costes hospitalarios²⁻⁵.

Por otro lado, la presencia de IRC está asociada a complicaciones infecciosas graves y a una peor evolución de éstas, incluyendo una mortalidad más elevada^{6,7}. Los pacientes en diálisis tienen mayor riesgo de desarrollar bacteriemia por grampositivos, especialmente por *Staphylococcus aureus* y estafilocos coagulasa negativos. La frecuencia de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) es, también, mayor en esta población⁸.

La daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico, eficaz en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias grampositivas, incluyendo las multirresistentes. Es rápidamente bactericida y escasamente nefrotóxica. Tiene indicación en las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB), y en la bacteriemia y la endocarditis derecha por *S. aureus*. Este perfil es idóneo para el tratamiento de las infecciones en los pacientes con IRC.

Farmacocinética y dosificación

La actividad antimicrobiana de daptomicina es dependiente de la concentración. La concentración máxima (C_{max}) y el cociente del área bajo la curva y la concentración mínima inhibitoria (ABC/CMI) son los índices farmacocinéticos y farmacodinámicos que mejor predicen la eficacia clínica. El tamaño de la molécula es elevado, el porcentaje de fármaco que circula fijado a las proteínas es alto (92%) y su distribución reducida. Es decir, que tras la administración por vía intravenosa, la daptomicina se encuentra especialmente ubicada en el plasma, fijada a proteínas y, por ello, accesible a los procesos de depuración externa, aunque su elevada fijación a las proteínas en principio supone un cierto obstáculo para poder ser depurada. La daptomicina tiene una semivida de eliminación plasmática ($t_{1/2}$) de unas 9 h y la dosis recomendada en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) > 30 ml/min es de 4 mg/kg/24 h en las IPTB y de 6 mg/kg/24 h en la bacteriemia y la endocarditis derecha. Los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) presentan una disminución en el aclaramiento y un aumento de la $t_{1/2}$ (hasta 29,4 h). En un modelo farmacocinético, la $t_{1/2}$ de daptomicina se incrementó en 3,5 veces en pacientes en hemodiálisis con respecto a los que tenían un ClCr normal. La dosificación recomendada en pacientes con ClCr < 30 ml/min en IPTB es de 4 mg/kg/48 h y de 6 mg/kg/48 h en la bacteriemia y la endocarditis derecha⁹.

Una sesión de hemodiálisis convencional de 4 h de duración elimina aproximadamente un 15% del fármaco presente en el organismo. Esta cantidad es tan reducida que se puede seguir administrando la dosis de 4-6 mg/kg/48 h⁹. La ficha técnica recomienda que la administración sea posdiálisis. Hay varios estudios farmacocinéticos matemáticos con la administración de una dosis única de daptomicina de 6 mg/kg/48 h. Ninguno ha sido validado en ensayos clínicos. Salama et al¹⁰ muestran que con una dosis de daptomicina de 6 mg/kg/48 h se mantienen concentraciones séricas adecuadas de daptomicina durante 2-3 días en el período interdiálisis, sin que parezca que sean necesarias dosis más elevadas de daptomicina para perío-

dos de 68 h entre diálisis, para pacientes que reciben hemodiálisis 3 veces por semana. Estos mismos autores estudiaron la administración intradiálisis en los últimos 30 min de la diálisis¹¹. Objetivaron que tanto la C_{max} como el ABC estaban disminuidas, y esta disminución de la concentración era mayor en los dializadores de alta permeabilidad que en los de baja permeabilidad. Por ello, los autores recomiendan la utilización de dosis intradiálisis de 7 mg/kg cuando se utilizan filtros de baja permeabilidad y de 9 mg/kg con filtros de alta permeabilidad. Otro estudio, que utilizó un modelo matemático simulado de bacteriemia por *S. aureus*, mostró que la administración de daptomicina intradiálisis o posdiálisis precisa la administración de una dosis suplementaria de un 50% en la dosis que precede al período interdiálisis de 72 h para conseguir concentraciones adecuadas¹².

Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes en unidades de cuidados intensivos que precisan hemodiafiltración o hemofiltración venovenosa continua ponen de manifiesto que el aclaramiento de la daptomicina puede variar con el tipo de filtro, el flujo del dializado y la tasa de ultrafiltración, así como la sepsis o el valor de proteínas séricas del paciente. Al ligarse la daptomicina a las proteínas, los valores bajos de proteínas facilitan un mayor aclaramiento de la daptomicina por la diálisis^{9,13,14}. Por ello, la dosificación recomendada por los autores varía entre 8 mg/kg/48 h¹⁵ a 6 mg/kg/24 h¹⁴; sin embargo, otros autores sugieren que estas dosis pueden ser insuficientes¹⁶. Hay un caso comunicado en la literatura en el que se utilizaron dosis de 8 mg/kg/24 h sin efectos adversos¹⁷. Dada la variabilidad de los valores en el pico y en el valle de la daptomicina en esta situación, varios autores opinan que sería recomendable realizar determinaciones periódicas de los valores de daptomicina en plasma^{13,16,17}. Por otro lado, cuanto menos tiempo medie entre la administración de la daptomicina y el comienzo del proceso de depuración más bajas serán las concentraciones y mayor la probabilidad de aclaramiento. En un estudio se consideró segura una dosis de 6 mg/kg/24 h administrada 8 h antes de la diálisis continua¹⁴. En los pacientes con obesidad mórbida, el ClCr estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault debe realizarse con el peso ideal, ya que con el peso real se sobreestima el aclaramiento, o debe utilizarse la fórmula MDRD no basada en el peso. La dosis de daptomicina se debe ajustar al peso ideal o al ajustado¹⁸.

En pacientes con diálisis peritoneal, los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos son similares a los de los pacientes en hemodiálisis o con insuficiencia renal grave y, por ello, la dosis recomendada es 4-6 mg/kg/48 h^{9,19}. La daptomicina ha sido administrada intraperitonealmente en el tratamiento de la peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal. Las dosis de daptomicina intraperitoneal fueron de 20 mg/l con heparina 250 o 500 U/L/4 h, con intercambios manuales de 2 l usando solución de dextrosa al 1,5%. En una ocasión se utilizó con dosis de carga de 100 mg/l durante 6 h de permanencia el día 1²⁰. En otro caso se utilizó una dosis inicial de 200 mg (en 2 l de solución de dializado peritoneal) seguida de 40 mg en cada intercambio del líquido intraperitoneal (4 veces al día) durante 10 días. Tras finalizar esta pauta se procedió al sellado del catéter con 350 mg en 7 ml durante 12 h una vez a la semana durante 1 mes²¹.

Eficacia clínica

Datos obtenidos en el registro CORE (Cubicin® Outcomes Registry and Experience), un registro voluntario, retrospectivo, en fase IV, de características clínicas y evolutivas de pacientes tratados con daptomicina realizado en Estados Unidos (US-CORE) desde 2003 y en Europa (EUCORE) entre enero de 2006 y marzo de 2010, han permitido obtener datos de eficacia y seguridad en los pacientes con infecciones por bacterias grampositivas tras la comercialización de la daptomicina²². El tipo de infecciones tratadas principalmente fueron IPTB, bacteriemias relacionadas o no a catéter, endocarditis infecciosa, osteomielitis e infecciones asociadas a material protésico. Los microor-

Tabla 1

Eficacia en 1.181 pacientes tratados con daptomicina según el valor de aclaramiento de creatinina (ClCr, ml/min) y el tipo de infección

Tipo de infección	Eficacia, n (%)		
	ClCr > 50	ClCr 30-50	ClCr < 30
Infección de piel y tejidos blandos	434 (85)	71 (84)	27 (85)
Bacteriemia	208 (73)	58 (78)	28 (80)
Endocarditis infecciosa	88 (82)	26 (70)	11 (75)

ganismos implicados con más frecuencia fueron *S. aureus*, con un porcentaje de resistencia a meticilina entre el 45 y el 82%, seguido de estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus faecium* y *E. faecalis*; incluyendo cepas de enterococo resistentes a vancomicina^{23,24}.

En los datos obtenidos del US-CORE entre 2004-2005 se comparó la eficacia de la daptomicina en pacientes con función renal normal o insuficiencia leve-moderada (ClCr \geq 30 ml/min) con los que presentan una insuficiencia renal severa (ClCr < 30 ml/min), pero que no requerían técnicas de depuración renal. Los pacientes con ClCr < 30 ml/min tuvieron unas tasas de eficacia que oscilaron entre el 82-96%, inferiores a aquellos con ClCr \geq 30 ml/min, que oscilaron entre el 94-95%. La tasa de eficacia en pacientes en hemodiálisis estuvo en el 85%²³. En los pacientes con bacteriemia durante el período de 2004 no se objetivaron diferencias en la tasa de eficacia según el grado de función renal²⁵.

Se han analizado conjuntamente datos del US-CORE y del EUCORE, específicamente para pacientes con insuficiencia renal. Los resultados de eficacia en 1.181 pacientes tratados con daptomicina según el valor de ClCr de inicio y para los diferentes tipos de infección se muestran en la tabla 1. Se excluyó a los pacientes con técnicas de depuración renal. En este análisis, la eficacia de daptomicina no se vio afectada por el grado de insuficiencia renal²⁶. Sin embargo, en un análisis realizado en 1.227 pacientes con infecciones por *S. aureus*, la insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) se asoció a unas tasas más altas de fracaso clínico de la daptomicina²⁷. Un 47% (102/216) de estos pacientes estaba en hemodiálisis.

En España, entre enero de 2006 y marzo de 2010 se registraron en el EUCORE 726 enfermos (fig. 1). En 703 pacientes se dispuso del ClCr basal, iniciando 246 el tratamiento con un ClCr < 50 ml/min (33,9%). Independientemente, 42 pacientes de los 726 incluidos tuvieron hemodiálisis (5,8%)²⁸. La coexistencia de enfermedades subyacentes fue común. El 53% de los pacientes con insuficiencia renal presentaba

bacteriemias, estando relacionadas con catéter el 41% de ellas. La eficacia clínica general en los pacientes con ClCr < 50 ml/min fue inferior que en los pacientes con ClCr > 50 ml/min, aunque no se encontraron diferencias entre los que presentaban ClCr < 30 ml/min (69,2%) y ClCr 30-50 ml/min (72,9%), ni entre los pacientes que estaban en programa de hemodiálisis. Sin embargo, los pacientes en hemodiálisis presentaron un porcentaje discretamente más elevado de fracaso. En pacientes hemodializados se detectó una diferencia significativa en la eficacia entre las dosis de 4 y 6 mg/kg (el 50 y el 80%, respectivamente). En un subanálisis en 114 pacientes con ClCr < 50 ml/min realizado entre enero de 2006 y septiembre de 2008, el tratamiento fue eficaz globalmente en un 68,4% y, por tipo de infección, en bacteriemia relacionada con catéter en el 74,4%, en bacteriemia no relacionada con catéter en el 86,4%, en endocarditis derecha en el 92,8%, en endocarditis izquierda en el 71,4%, en IPTB complicadas en el 80,4%, en infección osteoarticular en el 77,2% y en infección asociada a material protésico en el 63,6-72,7%, en función de la dosis empleada⁹.

La daptomicina administrada de forma intravenosa²⁹ o intraperitoneal ha resultado eficaz en el tratamiento de la peritonitis en pacientes en diálisis peritoneal^{20,21,30}. El fluido de dializado peritoneal puede comprometer la eficacia de los agentes antibióticos que actúan sobre la pared, dando lugar a un efecto bacteriostático sobre el microorganismo que puede ser clínicamente significativo. Sin embargo, la daptomicina en modelos in vitro mantiene su capacidad bactericida en el fluido del dializado a diferentes concentraciones³¹. Además, la actividad antibacteriana de la daptomicina es dependiente de la concentración de iones de calcio libres, y la concentración de calcio en el fluido de dializado es alta, lo que aumenta la eficacia antimicrobiana³².

Seguridad

En el estudio de la eficacia de la daptomicina en la bacteriemia y endocarditis bacteriana derecha por *S. aureus* se comparó daptomicina 6 mg/kg/24 h con vancomicina 1 g/12 h más gentamicina 1 mg/kg/8 h durante 4 días o penicilinas antiestafilocócicas 2 g/4 h más gentamicina 1 mg/kg/8 h durante 4 días. En el grupo comparador, un 93% había recibido dosis iniciales bajas de gentamicina como medicación de estudio, con un rango de 4-5 días; el 18% de los pacientes había recibido dosis bajas de gentamicina antes de la aleatorización, 21 en el grupo de daptomicina y 20 en el comparador. En el brazo comparador, 102 pacientes evaluables habían recibido una mediana de 5 días de dosis inicial de gentamicina (rango: 1-13 días). En el

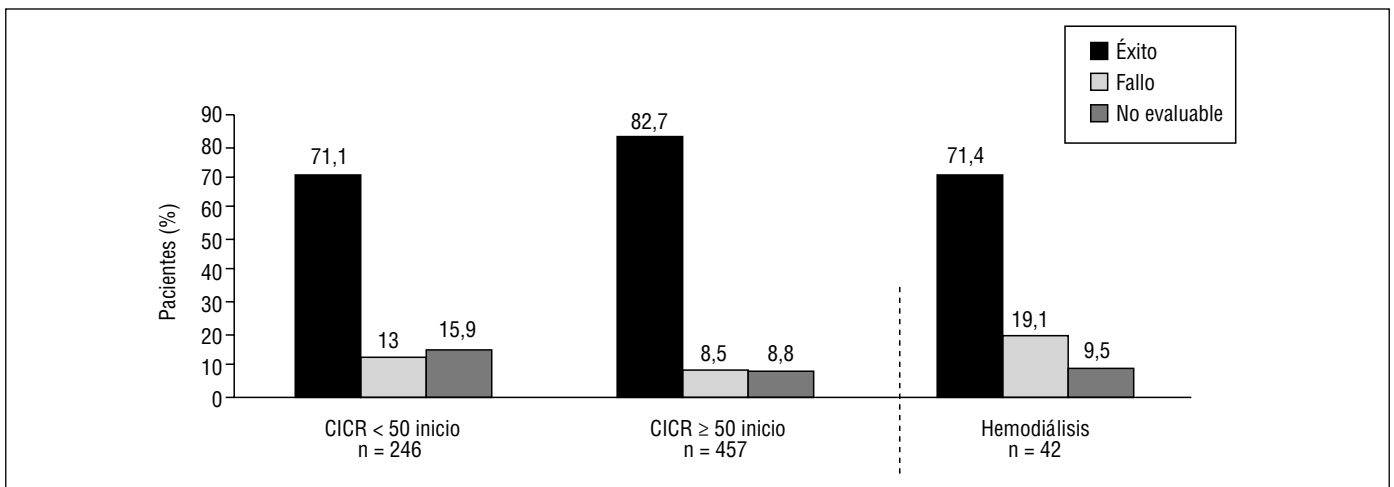


Figura 1. Porcentaje de curación y fracaso en 726 pacientes tratados con daptomicina. Resultados según aclaramiento de creatinina (ClCr) al inicio (n = 703) e, independientemente, en 42 de los 726 pacientes en hemodiálisis.

brazo de daptomicina, 21 pacientes evaluables habían recibido una mediana de 2 días de dosis inicial de gentamicina (rango: 1-12 días). La insuficiencia renal fue significativamente más común en el grupo comparador que en el grupo tratado con daptomicina, el 7 frente al 18%; esta diferencia fue todavía mayor en los pacientes mayores de 65 años, el 7 frente al 32%, y en diabéticos, el 7 frente al 29%. La proporción de pacientes con disminución clínica significativa de la función renal durante el tratamiento fue significativamente mayor en el grupo con terapia estándar que en el grupo tratado con daptomicina, el 8 frente al 24%; nuevamente, esta diferencia fue todavía mayor en los pacientes mayores de 65 años, el 11 frente al 43%, y en diabéticos, el 7 frente al 30%³³.

Los modelos animales experimentales sugieren que la daptomicina protege a los animales frente a la nefrotoxicidad inducida por tobramicina y gentamicina, mientras que vancomicina puede aumentar dicho efecto^{34,35}. En el estudio EUCORE se administró concomitantemente aminoglucósidos con daptomicina en 167 pacientes (15%), con una tasa de nefrotoxicidad muy baja, 1%²⁴.

En el análisis conjunto de datos del US-CORE y EUCORE, realizado específicamente en pacientes con insuficiencia renal, no hubo incremento en la proporción de pacientes con ClCr < 30 ml/min desde el inicio (14%) al final del tratamiento (13%). Tampoco la presencia de insuficiencia renal al comienzo del tratamiento con daptomicina se asoció con un incremento en las tasas de efectos adversos serios, incluyendo la elevación de creatinina (CPK)²⁶. En 28 (7%) de 393 pacientes en hemodiálisis ocurrieron 38 efectos adversos posiblemente relacionados con la daptomicina; el aumento de los valores de la CPK en sangre ocurrió en 7 pacientes (1,8%) y fue el efecto adverso más común. La presencia de efectos adversos no se afectó significativamente por la frecuencia de dosificación³⁶.

En el EUCORE realizado en España, entre enero de 2006 y marzo de 2010, en los pacientes con alteración de la función renal, el 27,7% mejoró su ClCr y el 61,2% se mantuvo estable al final del tratamiento, registrándose únicamente 2 casos de fracaso renal agudo (0,8%). En 80 pacientes se evaluó la evolución de la CPK; de los 60 que inicialmente tenían una CPK por debajo del valor de $1 \times$ ULN (unidad límite normalidad), 54 se mantuvieron en este valor y 6 superaron $1 \times$ ULN en el pico máximo²⁸. El 50,4% de pacientes con ClCr < 30 ml/min y el 58,9% de pacientes con ClCr 30-50 ml/min utilizaron una dosis de daptomicina de 6 mg/kg/48 o cada 24 h, con una mediana de tiempo de tratamiento de 17,5 y 19,5 días, respectivamente.

En un subanálisis en pacientes con ClCr < 50 ml/min realizado entre enero de 2006 y septiembre de 2008, en 114 pacientes, la evolución del ClCr durante el tratamiento con daptomicina en las distintas indicaciones se incrementó frente a disminuyó en: un 11,5 frente a un 5,2% en la bacteriemia; un 21,8 frente a un 16,3% en endocarditis; un 14,8 frente a un 9,9% en IPTB; un 5 frente a un 0% en la infección osteoarticular, y un 16 frente a un 0% en la infección asociada a material protésico; en el resto se mantuvo estable.

Recomendaciones actuales de uso

Se ha recomendado la utilización de daptomicina como primera línea frente a vancomicina en la bacteriemia por SARM cuando el paciente presenta deterioro de la función renal (ClCr < 50 ml/min) o si se utilizan otros fármacos nefrotóxicos^{37,38}. Debe tenerse en cuenta que la nefrotoxicidad de la vancomicina se incrementa: con valores de Cr $\geq 1,7$ mg/dl, dosis elevadas, valores valle ≥ 15 μ g/ml, duración del tratamiento ≥ 7 días, obesidad (> 101 kg) y la asociación de aminoglucósidos³⁹. La ototoxicidad es otro efecto adverso relacionado con la utilización de dosis elevadas de vancomicina y con la edad avanzada⁴⁰.

Otros consensos recomiendan la daptomicina en los pacientes en hemodiálisis con bacteriemia por SARM cuando no pueda utilizarse la vancomicina, o cuando la CMI de ésta sea mayor de 2 μ g/ml^{8,41}. En pacientes en diálisis y sospecha de bacteriemia estafilocócica, la So-

iedad Española de Diálisis y Trasplante recomienda iniciar el tratamiento con daptomicina, dada la alta tasa de SARM⁴². Una vez obtenida la identificación y antibiograma para el tratamiento de SARM o de estafilococos coagulasa negativos, se recomienda daptomicina o vancomicina cuando la CMI de este último antibiótico sea ≤ 1 μ g/ml; si es > 1 μ g/ml se recomienda daptomicina. En alergia a betalactámicos, donde no se pueden utilizar cloxacilina ni cefalosporinas de primera generación, se recomienda el uso de daptomicina en vez de vancomicina.

Conclusiones

La experiencia acumulada tras la comercialización de la daptomicina ha puesto de manifiesto que este antibiótico es eficaz y tiene un buen perfil de seguridad en el tratamiento de los pacientes con infecciones por grampositivos y con insuficiencia renal. Las dosis deben ajustarse según el grado del ClCr y según las técnicas de depuración renal empleadas. Consensos de diferentes sociedades han incorporado la utilización de daptomicina en la bacteriemia por SARM en pacientes con insuficiencia renal.

Agradecimientos

A la Dra. Laura Salanova por revisar el manuscrito.

Conflicto de intereses

La autora ha participado en ensayos clínicos con Cubist, Merck Sharp and Dhome y Pfizer. Ha actuado como consultora y/o participado en actividades científicas que han contado con el patrocinio de Boehringer Ingelheim, Merck Sharp and Dhome, Novartis, Pfizer y Roche Pharma.

Bibliografía

- De Francisco AL, Fernández E, Cruz JJ, Casas MT, Gómez-Gerique J, León A, et al. Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: implications for care. *Eur J Intern Med.* 2010;21:327-32.
- Barrantes F, Feng Y, Ivanov O, Yalamanchili HB, Patel J, Buenafe X, et al. Acute kidney injury predicts outcomes of non-critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:410-6.
- Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1292-8.
- Hoste EA, De Corte W. Clinical consequences of acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2011;174:56-64.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:3365-70.
- Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13:199-204.
- Wang HE, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P. Chronic kidney disease and risk of death from infection. *Am J Nephrol.* 2011;34:330-6.
- Fitzgibbons LN, Puls DL, Mackay K, Forrest GN. Management of gram-positive coccid bacteremia and hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:624-40.
- Azanza JR, Quetglas EG. Safety of daptomycin in patients with renal impairment. *Med Clin (Barc).* 2010;135 Suppl 3:55-9.
- Salama NN, Segal JH, Churchwell MD, Patel JH, Gao L, Heung M, et al. Single-dose daptomycin pharmacokinetics in chronic haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1279-84.
- Salama NN, Segal JH, Churchwell MD, Patel JH, Gao L, Heung M, et al. Intradialytic administration of daptomycin in end stage renal disease patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1190-4.
- Patel N, Cardone K, Grabe DW, Meola S, Hoy C, Manley H, et al. Use of pharmacokinetic and pharmacodynamic principles to determine optimal administration of daptomycin in patients receiving standardized thrice-weekly hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:1677-83.
- Pea F, Cojutti P, Sbrojavacca R, Cadeo B, Cristini F, Bulfoni A, et al. TDM-guided therapy with daptomycin and meropenem in a morbidly obese, critically ill patient. *Ann Pharmacother.* 2011;45:e37.
- Kielstein JT, Eugbers C, Bode-Boeger SM, Martens-Lobenhoffer J, Haller H, Joukhadar C, et al. Dosing of daptomycin in intensive care unit patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis—a pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1537-41.
- Vilay AM, Grio M, Depistel DD, Sowinski KM, Gao L, Heung M, et al. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous

- hemodialysis. *Crit Care Med.* 2011;39:19-25. Erratum in: *Crit Care Med.* 2011; 39:1247.
16. Rudiger A, Rentsch K, Maggiorini M, Corti N. Daptomycin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med.* 2011;39:1243-4.
 17. Palma DM, Cracchiolo AN, Tetamo R. The use of daptomycin in continuous renal replacement therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:223-4.
 18. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2741-7.
 19. Cardone KE, Lodise TP, Patel N, Hoy CD, Meola S, Manley HJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous daptomycin during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1081-8.
 20. Huen SC, Hall I, Topal J, Mahnensmith RL, Brewster UC, Abu-Alfa AK. Successful use of intraperitoneal daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant enterococcus peritonitis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:538-41.
 21. García-López L, Gómez Sayago L, Fernández-Reyes Luis MJ. Intraperitoneal daptomycin. *Nefrología.* 2011;31:375-6.
 22. Rolston KV, Segreti J, Lamp KC, Friedrich LV. Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE) methodology. *Am J Med.* 2007;120;10 Suppl 1:S4-5.
 23. Sakoulas G. Clinical outcomes with daptomycin: a post-marketing, real-world evaluation. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 6:11-6.
 24. González-Ruiz A, Beiras-Fernández A, Lehmkühl H, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:912-9.
 25. 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.
 26. González-Ruiz A, Lamp KC, Lin MY, Chaves RL. Safety and effectiveness of daptomycin in patients with renal insufficiency not requiring renal replacement therapy. *Clin. Microbiol Infect.* 2010;16 Suppl S-2. Póster 1235.
 27. Sakoulas G, Brown J, Lamp KC, Friedrich LV, Lindfield KC. Clinical outcomes of patients receiving daptomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections and assessment of clinical factors for daptomycin failure: a retrospective cohort study utilizing the Cubicin Outcomes Registry and Experience. *Clin Ther.* 2009;31:1936-45.
 28. Sarriá C, Pinilla B, Iñigo P, Gil Parrado S. Experiencia clínica con daptomicina (DAP) para el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos en pacientes con deterioro renal en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29 (Espes Cong):218.
 29. Levy F, Camarero Temiño V, Blasco Mollá A, Ortega Lafont MP, Abaigar Luquin P, Izquierdo Ortiz MJ, et al. Treatment with intravenous daptomycin for a peritonitis relapse caused by *Staphylococcus epidermidis*. *Nefrología.* 2011;31:374-5.
 30. Lin SY, Ho MW, Liu JH, Liu YL, Yeh HC, Hsieh TL, et al. Successful salvage of peritoneal catheter in unresolved methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* peritonitis by combination treatment with daptomycin and rifampin. *Blood Purif.* 2011;32:249-52.
 31. Hermsen ED, Hovde LB, Hotchkiss JR, Rotschafer JC. Increased killing of staphylococci and streptococci by daptomycin compared with cefazolin and vancomycin in an in vitro peritoneal dialysate model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3764-7.
 32. Tobudic S, Poepl W, Kratzer C, Vychytil A, Burgmann H. Comparative in vitro antimicrobial activity of vancomycin, teicoplanin, daptomycin and ceftobiprole in four different peritoneal dialysis fluids. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Oct 19. Epub ahead of print.
 33. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, Abrutyn E, Corey GR, Levine DP, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis.* 2009;48:713-21.
 34. Beauchamp D, Pellerin M, Gourde P, Pettigrew M, Bergeron MG. Effects of daptomycin and vancomycin on tobramycin nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:139-47.
 35. Thibault N, Grenier L, Simard M, Bergeron MG, Beauchamp D. Attenuation by daptomycin of gentamicin-induced experimental nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:1027-35.
 36. Mueller BA, Crompton JA, Donovan BJ, Yankalev S, Lamp KC. Safety of daptomycin in patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2011;31:665-72.
 37. Garau J, Bouza E, Chastre J, Gudiol F, Harbarth S. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:125-36.
 38. Mensa J, Barberán J, Linares P, Picazo J, Bouza E, Álvarez-Lerma F, et al; Sociedad Española de Quimioterapia; Sociedad Española de Medicina Interna; Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias; Asociación Española de Cirujanos; Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21:234-58.
 39. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:95-101.
 40. Forouzes A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:483-6.
 41. Vanholder R, Canaud B, Fluck R, Jadoul M, Labriola L, Marti-Monros A, et al. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP); NDT Plus (2010) 3:234-46. doi: 10.1093/ndtplus/sfq041.
 42. Ocharan-Corcuera J, Foraster A, Monfá JM, Hernández-García E, Barberán J, Andrés E, et al. Actitudes frente a la infección en diálisis. *Dial Traspl.* 2010;31:89.e1-e12.