



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Tratamiento con daptomicina en pacientes diabéticos

Miguel Montejo

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Daptomicina  
Grampositivos  
Diabetes  
Piel y tejidos blandos  
Bacteriemia  
Endocarditis  
Biopelículas

En los pacientes diabéticos la prevalencia de portador de *Staphylococcus aureus* en piel o nasal es alta, lo que se asocia con un incremento del riesgo para presentar infecciones locales o sistémicas y, por tanto, un aumento de la morbimortalidad. Los microorganismos responsables en la mayoría de las infecciones en las úlceras y pie diabético son *S. aureus* y *Streptococcus pyogenes*, aunque las infecciones crónicas del pie diabético generalmente son polimicrobianas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias. En este trabajo se recoge la experiencia con daptomicina en el tratamiento de las complicaciones infecciosas más frecuentes que presentan los pacientes diabéticos. En el registro CORE (Cubicin Outcomes Registry and Experience) se observaron 60 pacientes con infección de piel y tejidos blandos tratados con daptomicina, obteniéndose éxito terapéutico en el 83% de los casos. Otros estudios recientes que comparan daptomicina con vancomicina o penicilinas semisintéticas han demostrado también la eficacia y seguridad de daptomicina, con tasas de curación de entre el 70-80% de los casos. En el registro europeo (EUROCORE), en los pacientes diabéticos que desarrollaron bacteriemia o endocarditis por grampositivos y que habían recibido daptomicina, se obtuvo éxito en el 76,8 y el 72%, respectivamente. En un estudio que comparaba daptomicina o terapia estándar con vancomicina en infección por *S. aureus* resistente a la meticilina o penicilina antiestafilocócica en infecciones por *S. aureus* sensible a la meticilina en diabéticos con bacteriemia o endocarditis, no se encontraron diferencias significativas. La rápida acción bactericida y escasos efectos secundarios hacen que daptomicina sea un antimicrobiano atractivo en el tratamiento de infecciones por grampositivos que presentan los pacientes diabéticos, bien en monoterapia o en asociación con otros fármacos.

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

### Daptomycin in diabetic patients

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Daptomycin  
Gram-positive  
Diabetes  
Skin and soft tissues  
Bacteremia  
Endocarditis  
Biofilms

In diabetic patients, there is a high prevalence of skin or nasal carriage of *Staphylococcus aureus*, which is associated with an increased risk of local or systemic infections and consequently with greater morbidity and mortality. The microorganisms causing most infections in diabetic ulcers and diabetic foot are *S. aureus* and *Streptococcus pyogenes*, although chronic diabetic foot infections are generally polymicrobial, including *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteria. The present article describes experience with daptomycin in the treatment of the most frequent infectious complications in diabetic patients. The *Cubicin Outcomes Registry and Experience* (CORE) registry contains information on 60 patients with skin and soft tissue infections treated with daptomycin, with a success rate of 83%. Other recent studies comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins have also shown the efficacy and safety of daptomycin with cure rates of between 70% and 80%. In the European version of the CORE registry, the EUROCORE, diabetic patients who developed bacteremia or endocarditis due to Gram-positive pathogens and who received daptomycin showed success rates of 76.8% and 72%, respectively. No significant differences were found in a study comparing daptomycin or standard therapy with vancomycin in methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) or antistaphylococcal penicillin in methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) in diabetic patients with bacteremia or endocarditis. Because of its rapid bactericidal action and scarce adverse effects, daptomycin is an attractive antimicrobial agent in the treatment of Gram-positive infections in diabetic patients, whether in monotherapy or in association with other agents.

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

## Introducción

Los pacientes diabéticos presentan diferentes alteraciones en los mecanismos de defensa que conllevan a que desarrollen una tasa alta de complicaciones infecciosas. Diversos factores como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina o la hipoinsulinemia son importantes y si en los pacientes críticos el control de la hiperglucemia supone una disminución de las complicaciones infecciosas, juega si cabe mayor papel en los pacientes diabéticos. Un ejemplo son los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, a los que se realiza un control estricto de la hiperglucemia y desarrollan menor tasa de infección quirúrgica del esternón<sup>1</sup>.

El impedimento o inhibición de la glucólisis afecta de forma importante a la función de los neutrófilos y fagocitosis mononuclear. Además, en los pacientes diabéticos, sobre todo con diabetes complicada con acidosis metabólica, la función de los leucocitos polimorfonucleares está disminuida y se restaurará con un control adecuado de la hiperglucemia<sup>2</sup>. El objetivo de este trabajo es revisar y discutir las principales evidencias científicas acerca de la utilidad de daptomicina en el tratamiento de las infecciones por microorganismos grampositivos en los pacientes diabéticos.

## Patogénesis de las infecciones en la diabetes e hiperglucemia

### *Inmunidad innata*

La fase inicial de la respuesta inmune innata es la inflamación. Incluye componentes vasoactivos del sistema del complemento, liberación de células mastoides y de quininas-bradiquininas induciendo vasodilatación local e incremento de la permeabilidad y flujo de la sangre. En la diabetes, la alteración en la producción de óxido nítrico y la respuesta a las bradiquininas lleva a una vasoconstricción que puede acarrear una alteración de los fagocitos<sup>3,4</sup>. También, durante la inflamación se ha observado un aumento en la adhesión de moléculas (Mac-1, LFA-1, LFA-3, antígeno-3) en la superficie de los monocitos y neutrófilos<sup>5</sup>.

Por otra parte, el efecto de la hiperglucemia en el sistema del complemento es complejo. La activación del complemento en pacientes con hiperglucemia, sobre todo en adultos con diabetes que requieren insulina de inicio, está bien descrita, aunque esta activación no se ha relacionado con el control metabólico, la duración de la diabetes ni con la presencia de anticuerpos circulantes frente a la insulina, tiroides o células de los islotes<sup>6</sup>.

La hiperglucemia mediante la activación de la proteína cinasa C  $\alpha$  o proteína cinasa C  $\beta$  activa el receptor 3 del complemento y el receptor Fcy que media la fagocitosis en los neutrófilos normales. Se sabe que la insulina a alta concentración inhibe los receptores 3 y Fcy que median la fagocitosis en los neutrófilos de sujetos inmunocompetentes.

En situaciones de hiperglucemia, las citocinas proinflamatorias precoces, factores de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , interleucina (IL) 1-B e IL-18 están elevadas y disminuyen con la administración de insulina<sup>7</sup>. Además, hay un incremento en la producción de quimiocina, proteína quimioatrayente de los monocitos (MCP-1), quimiocina humana CC (HCC-4), proteína quimioatrayente de los monocitos (MCP-3), proteína inducida por interferón (IP-10) y la quimiocina reguladora de la activación del timo (TARC).

Los estados hiperglucémicos se asocian con un incremento en las citrinas proinflamatorias, como el TNF $\alpha$  e IL-6 que, a su vez, producen una situación de resistencia a la insulina por diferentes vías: a) reducción de la expresión mRNA de transporte de glucosa (GLUT-4); b) estimulando la expresión de la lipasa que va a producir un aumento de la lipólisis; c) disminuyendo la actividad de la lipoproteína lipasa, y d) reduciendo la fosforilización del receptor de insulina e incrementando la fosforilización del sustrato receptor de insulina [IRS-1] y residuos de serina. Estas citocinas también activan el eje

hipotálamo-adrenalina-pituitario causando un incremento hormonal que conlleva una elevación de la glucemia. Por tanto, todo ello conduce a un círculo vicioso de hiperglucemia, incremento de citocinas proinflamatorias y resistencia a la insulina<sup>8</sup>.

### *Quimiotaxis y fagocitosis*

Los pacientes diabéticos presentan diversas alteraciones en las funciones de los polimorfonucleares incluyendo: quimiotaxis, fagocitosis, adherencia y muerte intracelular. El tratamiento con insulina normaliza las funciones de los polimorfonucleares mediante un efecto directo y mejor control metabólico. Aunque se han recogido estudios contradictorios, en la mayoría de ellos se ha observado una disminución de la quimiotaxis en presencia de hiperglucemia y mejoría subsiguiente con la administración de insulina<sup>9</sup>.

Además, un valor elevado de glucemia puede tener un efecto inhibitor en la generación de oxígeno reactivo inhibiendo la enzima G6PD, la cual es responsable de la formación de NADP.

Con el fin de actuar sobre la inmunidad innata y para mejorar la función de los polimorfonucleares, algunos autores han considerado la utilización de agentes inmunomoduladores; sin embargo, su utilización en el tratamiento de las complicaciones infecciosas en diabéticos no siempre ha producido beneficio.

### *Inmunidad adaptativa*

Los pacientes con un mal control de la diabetes presentan alteración en la función de los linfocitos T, que puede o no estar relacionada con la hiperglucemia. La glucosidación de IgG ocurre de forma proporcional al valor de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), aunque su relevancia clínica no es bien conocida.

Por otra parte, en los pacientes diabéticos, las vacunas de la gripe, el neumococo y la hepatitis B producen una respuesta correcta de anticuerpos<sup>10</sup>.

### *Epidemiología*

Los pacientes con diabetes tipos I y II, como es bien conocido, presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas del tracto respiratorio así como de piel y tejidos blandos, membranas mucosas y tracto urinario<sup>11</sup>.

## **Infecciones de piel y tejidos blandos. Pie diabético**

El hecho de que los pacientes con diabetes presenten una prevalencia alta de portadores nasales y en piel de *Staphylococcus aureus* se asocia con un incremento del riesgo de infecciones locales y sistémicas y, a la larga, conlleva una significativa morbimortalidad.

En estos pacientes en la piel y los tejidos blandos, celulitis, impétigo, furúnculos, carbunco, fascitis necrosante y bursitis séptica son las complicaciones infecciosas más comunes. La fascitis necrosante es una infección poco frecuente pero grave; en estos pacientes presenta algunas connotaciones que la caracterizan, como ser polimicrobiana en la mayoría de los casos, cursar con una rápida progresión, asociarse con una importante morbilidad y poder alcanzar una mortalidad de hasta el 40% de los pacientes. Se denomina gangrena de Fournier a la fascitis necrosante localizada en el área perineal. En estos procesos, la sospecha y tratamiento precoz es determinante para evitar un pronóstico infausto<sup>12,13</sup>.

El pie diabético puede ofrecer estas mismas complicaciones además de osteomielitis y el clásico pie diabético. Además, la asociación de neuropatía motora, sensitiva y vegetativa lleva a la deformación del pie, facilitando a la mínima presión o traumatismo el desarrollo de úlceras y, por otra parte, la pérdida de la sensación de dolor hace que para el paciente la lesión muchas veces pase inadvertida. Estas infecciones, en muchos pacientes incluso en situación grave, no se

acompañan de los síntomas clínicos típicos como fiebre o leucocitosis, aunque pueden acabar causando complicaciones de gravedad como son la osteomielitis o la amputación<sup>14</sup>. Otros factores, como los defectos inmunológicos asociados a la diabetes y la enfermedad vascular periférica, juegan asimismo un papel relevante.

En las fases iniciales de la infección del pie diabético, *S. aureus* y los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos son patógenos comunes, y aunque posteriormente en la mayoría de casos son de causa polimicrobiana, la participación de cocos grampositivos es habitual<sup>15</sup>. En nuestro país, la incidencia de infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) comunitarias por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) no es tan elevada como en Estados Unidos (excepto en casos de usuarios de drogas por vía parenteral), aunque es un patógeno habitual en los casos de infecciones adquiridas en el hospital y en los asociados con la asistencia sanitaria<sup>16,17</sup>. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico incluyendo cobertura frente a bacterias grampositivas<sup>14</sup>.

Daptomicina es un nuevo antibiótico con una potente y rápida actividad bactericida dependiente de la concentración y cuya eficacia se correlaciona bien con el cociente entre la concentración máxima en plasma ( $C_{max}$ ) y la concentración mínima inhibitoria (CMI), y con el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo (AUC) partido por la CMI. Su espectro de actividad incluye solamente bacterias grampositivas: *S. aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Streptococcus*  $\beta$ -hemolíticos, *Enterococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* del grupo *viridans*. Además, presenta actividad frente a *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* spp. y microorganismos anaerobios grampositivos (*Peptoestreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile*).

Es activo frente a SARM, *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina (VISA), *S. aureus* con alto nivel de resistencia a vancomicina y *Enterococcus* spp. resistente a glucopéptidos<sup>18</sup>.

Frente a *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM), daptomicina tiene una acción bactericida muy rápida, es más activo que vancomicina y al menos tan activo como las penicilinas isoxazólicas. La eficacia de la daptomicina a dosis de 4 mg/kg/día se ha comparado con la terapia estándar (vancomicina o penicilinas isoxazólicas) en 2 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en fase III que incluyeron pacientes hospitalizados con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. En estos estudios se incluyó a 1.092 pacientes para el análisis por intención de tratar, con tasas de éxito del 71,5% para daptomicina y del 71,1% para el comparador (intervalo de confianza [IC] del 95%, -5,8 a 5,0). En la población clínicamente evaluable, las tasas de éxito fueron del 83,4 y del 84,2% (IC del 95%, -4,0 a 5,6), respectivamente. Aunque los resultados mostraron equivalencia, se deben resaltar algunas observaciones, como la mayor rapidez en mejorar o curar a los pacientes y una menor duración del tratamiento con daptomicina<sup>19</sup>. Otro estudio<sup>20</sup> y un metaanálisis reciente<sup>21</sup>, con 4 estudios que comparaban daptomicina con vancomicina o penicilina semisintética, han mostrado resultados similares.

En el registro CORE (Cubicin Outcomes Registry and Experience) se incluyó a 577 pacientes con infecciones de tejidos blandos, evaluándose 522. En 213 pacientes se aisló SARM, considerándose infección complicada en 114. Se comprobó curación en el 97% de los pacientes con infección complicada y en el 99% de los casos sin complicación. La curación clínica en el grupo total fue del 97% y la mediana de duración de la terapia fue de 12 días<sup>22</sup>.

La actividad in vitro de daptomicina se ha analizado en aislamientos de pacientes diabéticos que presentaban úlceras en pie y mostró actividad frente al 99,5% de las cepas. Este porcentaje comprendía el 100% de los estreptococos, el 100% de los enterococos y el 100% de los SASM<sup>23</sup>.

Utilizando técnicas de microdiálisis para la determinación de la concentración libre de antibiótico en el espacio intersticial de los tejidos, incluyendo hueso, se ha observado que no hay diferencia en la penetración de daptomicina en los tejidos blandos de pacientes dia-

béticos y los grupos de control. En contraste con trabajos experimentales previos, en los cuales las concentraciones de daptomicina en hueso utilizando dosis de 4 mg/kg han sido bajas (0,5 mg/l a los 60 min tras una sola dosis), en recientes estudios de farmacocinética/farmacodinamia estos hallazgos no se han confirmado<sup>15</sup>. No obstante, es bien conocida la alta variabilidad que hay entre los métodos utilizados en los estudios farmacocinéticos de penetración de antibióticos en hueso<sup>24</sup>.

En el registro CORE se recogieron 60 pacientes diabéticos que presentaban IPTB que recibieron tratamiento con daptomicina. Se obtuvo éxito en el 83% de los casos, no pudo evaluarse el 11% y se observó fracaso en el 5%. En el mismo registro se analizó la eficacia de daptomicina en el tratamiento de rescate en los pacientes con diabetes en los que la terapia con vancomicina, linezolid, teicoplanina o tigeciclina había fracasado, logrando éxito en el 73,6, 76,7, 69,2 y 100% de los casos, respectivamente<sup>22</sup>. La mediana de duración del tratamiento fue de 14 días (media 17, 12 días).

Recientemente se han recogido varios estudios en los que de nuevo se ha confirmado la eficacia y seguridad de daptomicina en el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los pacientes diabéticos, resaltando además su buena tolerancia y su administración una vez al día<sup>25,26</sup>.

En otro estudio controlado y ciego se comparó daptomicina con vancomicina o penicilinas semisintéticas en la terapia de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en pacientes diabéticos. El número de pacientes incluidos y evaluables fue superior al de otros estudios previos (total 103) y *S. aureus* fue el patógeno más frecuente. En infecciones causadas por SASM se obtuvo éxito en el 79% en cada rama, con tasas de erradicación del 63% en el grupo de daptomicina y del 68% en el grupo comparador. La tolerancia a la daptomicina fue buena y solamente un paciente presentó elevación reversible y asintomática de la creatinina (CK).

Basándose en los resultados obtenidos en todos estos estudios, su espectro de actividad in vitro, su eficacia y seguridad y la buena tolerancia, daptomicina es en la actualidad una opción óptima en el manejo de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos que presentan los pacientes diabéticos que requieren terapia parenteral, sobre todo ante la sospecha o confirmación de infección por SAMR. Además, la administración una vez al día supone una ventaja y permite su utilización en los servicios de atención y hospitalización domiciliaria<sup>27</sup>. Dos estudios recientes han demostrado que daptomicina es una alternativa coste-eficaz frente a vancomicina en el tratamiento de las IPTB causadas por microorganismos grampositivos<sup>28-30</sup>.

La duración de la terapia antibiótica debe continuarse hasta que la infección se ha resuelto. Las guías *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomiendan 1-2 semanas en infecciones leves, aunque puede ser preciso prolongar 1-2 semanas, se aconseja 2-4 semanas en casos de infecciones moderadas o graves y más de 6 en osteomielitis. La terapia secuencial intravenosa seguida de la oral es una alternativa razonable, sobre todo en los casos de osteomielitis crónica.

## Terapia adyuvante

El tratamiento adyuvante con factores estimulantes de las colonias no ha demostrado que mejore la resolución ni la curación de las infecciones del pie diabético.

La terapia con oxígeno hiperbárico sistémico puede considerarse en pacientes con infecciones graves del pie diabético, gangrena, abscesos o úlceras infectadas de gran tamaño que no han curado en 30 días. En algunos pacientes con úlceras en pie diabético complicadas con infección quirúrgica, el oxígeno hiperbárico puede reducir la necesidad de amputación<sup>28,31</sup>.

El tratamiento antibiótico por sí solo puede ser incapaz de controlar la infección y ser necesario el desbridamiento quirúrgico, que en la mayoría de los casos consistirá en un desbridamiento simple de

tejidos blandos y, más rara vez, llegar a la amputación abierta con el fin de eliminar extensas áreas de infección.

La cirugía será fundamental en los casos de infección que ponga en riesgo la vida o una extremidad del paciente, presencia de fascitis necrosante, gangrena gaseosa, síndrome compartimental, isquemia severa o que haya pérdida importante de tejidos blandos.

Clásicamente, el tratamiento de la osteomielitis ha consistido en la extirpación quirúrgica del hueso; sin embargo, en muchos casos la terapia antibiótica supresiva durante largo tiempo ha demostrado ser eficaz.

### Bacteriemia y endocarditis

La bacteriemia y la endocarditis infecciosa por *S. aureus* son infecciones frecuentes en los pacientes diabéticos que presentan, además, un interés especial por cuanto se acompañan de mayor riesgo de desarrollar complicaciones en comparación con los pacientes no diabéticos.

Los pacientes diabéticos presentan hasta 4,8 veces más bacteriemias asociadas a vía central poscirugía que los no diabéticos. Además, la diabetes es un factor de riesgo independiente para desarrollar bacteriemia recurrente por *S. aureus*<sup>32,33</sup>. Por otra parte, la diabetes representa un riesgo elevado para desarrollar endocarditis infecciosa, de tal forma que en algunas series de endocarditis infecciosa los pacientes con diabetes han llegado a alcanzar el 30% del total de los casos. En la extensa cohorte de pacientes con endocarditis infecciosa incluidos en el Grupo de Colaboración Internacional de Endocarditis Infecciosa (ICE-MD), la mortalidad observada en el hospital de los pacientes con diabetes y sin diabetes fue del 30 y el 19%, respectivamente, considerándose además la diabetes como un factor independiente de mortalidad precoz en los pacientes con endocarditis infecciosa.

En la actualidad, *S. aureus* es la principal causa de bacteriemia, tanto hospitalaria como de la comunidad, y es el agente etiológico más frecuente en la endocarditis infecciosa. *S. aureus* tiene cierta preferencia por las infecciones endovasculares y esto tiene especial relevancia en los diabéticos, ya que presentan colonización con mayor frecuencia que los no diabéticos con la subsiguiente infección por *S. aureus*<sup>34-36</sup>.

Aunque vancomicina se ha considerado tradicionalmente el fármaco de elección en los pacientes con bacteriemia por SARM, en la actualidad no se considera un tratamiento óptimo ya que presenta una elevada tasa de fracasos terapéuticos, sobre todo en los casos en que los aislamientos presentan CMI > 1 mg/l. Por otra parte, para obtener la curación clínica se recomienda alcanzar una relación ABC/CMI > 400, que para cepas con CMI < 1 mg/l solamente se logra con concentraciones séricas de vancomicina en el valle de 15-20 mg/l. Sin embargo, en los pacientes con cepas con CMI de 2 mg/l, para alcanzar ese mismo cociente se requiere mantener la concentración sérica de vancomicina en el valle entre 30 y 40 mg/l y, como es bien sabido, el uso de estas dosis elevadas se acompaña de una mayor toxicidad renal y ótica. Es por lo que hoy en día, ante la sospecha de bacteriemia asociada con catéter, además de retirar el catéter debe procurarse cobertura frente a cocos grampositivos con vancomicina. Sin embargo, en algunas situaciones clínicas determinadas se recomienda daptomicina como terapia empírica para cobertura de SARM. El tratamiento dirigido se ajustará a los resultados de los hemocultivos y antibiograma y, sobre todo, al valor de la CMI de la vancomicina si se tratase de SARM.

En los pacientes con bacteriemia por SASM se recomienda administrar cloxacilina, y en caso de alergia a betalactámicos, daptomicina es una buena opción en pacientes con bacteriemia por SASM. En los pacientes que presentan bacteriemia por SARM con CMI < 1 mg/l se aconseja tratamiento con vancomicina, pero si la CMI de vancomicina es > 1 mg/l o el paciente presenta insuficiencia renal aguda o crónica o alergia a vancomicina se debe utilizar daptomicina<sup>37</sup>.

Respecto a la bacteriemia por *Enterococcus* spp., daptomicina es una buena alternativa y se recomienda en los casos de resistencia a

ampicilina y en las situaciones en las cuales no se aconseja vancomicina, como sucede en los pacientes con insuficiencia renal o alergia a vancomicina<sup>37</sup>.

En el registro EUCORE se incluyó a 50 pacientes diabéticos, de los cuales 25 presentaban bacteriemia y otros 25 endocarditis infecciosa. En la mayoría de los pacientes los patógenos primarios fueron *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp. y estafilococos coagulasa negativa. En los pacientes con bacteriemia y endocarditis, la duración media del tratamiento fue de 15,6 y 22,1 días, respectivamente, y la eficacia obtenida con el tratamiento fue del 76,8% en los casos con bacteriemias y del 72% en los casos de endocarditis infecciosa.

Un estudio reciente abierto y aleatorizado ha comparado daptomicina o terapia estándar con vancomicina (casos con SARM) o penicilina antiestafilocócica (SASM) en pacientes con bacteriemia o endocarditis por *S. aureus*. El estudio incluyó 235 pacientes, de los cuales 86 (36,6%) presentaban diabetes mellitus y de ellos 68 (79,1%) recibían insulina. Ambos grupos (daptomicina y terapia estándar) incluían 44 y 42 pacientes, respectivamente. En el éxito clínico no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con diabetes mellitus que recibieron daptomicina o terapia estándar, aunque la diabetes mellitus constituyó un factor independiente de mortalidad en el hospital<sup>38</sup>.

En la cohorte multicéntrica española de GAMES (Grupo Español de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa), que incluye 25 hospitales, entre enero de 2008 y junio de 2010 se han recogido 1.050 casos consecutivos de endocarditis infecciosa. De ellos, 157 recibieron tratamiento con daptomicina, bien como primera elección o terapia empírica o después de un primer tratamiento con otro antimicrobiano al cual el paciente había presentado toxicidad. Del total de los pacientes, 47 eran pacientes diabéticos. Los microorganismos responsables más frecuentes fueron SARM, SASM y *Enterococcus* spp. En este estudio, daptomicina ha demostrado ser eficaz y una opción con menos toxicidad que otros antimicrobianos en los pacientes de edad avanzada con endocarditis infecciosa que presentan una morbilidad grave<sup>39</sup>.

En las infecciones causadas por SARM, daptomicina puede ser el antimicrobiano de primera elección para el tratamiento de endocarditis derecha y bacteriemia, independientemente de si se trata de un paciente diabético o no<sup>40,41</sup>.

### Otras situaciones clínicas

La infección de dispositivos extra o intravasculares a menudo involucra a estafilococos formadores de biopelículas, que son más resistentes al tratamiento antibiótico. Se ha estudiado la actividad de 6 agentes frente a 5 cepas de estafilococos formadores y no formadores de biopelículas adherentes a la superficie de ciertos dispositivos biomédicos, y daptomicina mostró una mayor eficacia para erradicar las biopelículas estafilocócicas adheridas a los dispositivos<sup>42</sup>. También se ha estudiado in vitro la eficacia de daptomicina, linezolid y tigeciclina en comparación con vancomicina, minociclina y rifampicina frente a SARM alojado en biopelículas, evaluándose la aparición de SARM resistentes a estos antibióticos solos o en combinación con rifampicina, tras 4 h de uso diario en el sellado del catéter. Después de 72 h, daptomicina fue el antimicrobiano que erradicó con mayor rapidez el SARM de la biopelícula. Rifampicina en monoterapia fue la menos erradicadora, pero su comportamiento en combinación fue superior a cada uno de los antibióticos por separado<sup>43</sup>. Por tanto, basándose en estos datos, los pacientes diabéticos que desarrollan complicaciones en las que las biopelículas juegan un papel pueden beneficiarse de la terapia con daptomicina.

Otro grupo de pacientes diabéticos que podría beneficiarse del uso de daptomicina es el de los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal con infección por *S. aureus*, en los que se ha demostrado que con un pequeño ajuste de dosis daptomicina mantiene su eficacia<sup>44</sup>. Asimismo, se ha analizado la sensibilidad antimicrobiana de *S.*

*aureus* responsable de bacteriemias en pacientes con y sin diálisis. Tanto en una situación como en otra, daptomicina fue de 4 a 8 veces más potente que vancomicina y que linezolid<sup>45</sup>.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
- Borregaard N, Herlin T. Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis. *J Clin Invest.* 1982;70:550-7.
- Kim SH, Park KW, Kim YS, Oh S, Chae IH, Kim HS, et al. Effects of acute hyperglycemia on endothelium-dependent vasodilation in patients with diabetes mellitus or impaired glucose metabolism. *Endothelium.* 2003;10:65-70.
- Santilli F, Cipollone F, Mezzetti A, Chiarelli F. The role of nitric oxide in the development of diabetic angiopathy. *Horm Metab Res.* 2004;36:319-35.
- Sampson MJ, Davies IR, Brown JC, Ivory K, Hughes DA. Monocyte and neutrophil adhesion molecule expression during acute hyperglycemia and after antioxidant treatment in type 2 diabetes and control patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1187-93.
- Bergamaschini L, Gardinali M, Poli M, Lorini R, Bosi E, Agostoni A. Complement activation in diabetes mellitus. *J Clin Lab Immunol.* 1991;35:121-7.
- Saiepour D, Sehlin J, Oldenberg PA. Hyperglycemia-induced protein kinase C activation inhibits phagocytosis of C3b- and immunoglobulin gopsonized yeast particles in normal human neutrophils. *Exp Diabetes Res.* 2003;4:125-32.
- Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med.* 2005;33:1624-33.
- Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care.* 1992;15:256-60.
- Peleg AY, Weeraratna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23:3-13.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41:281-8.
- Gabillot-Carre M, Roujeau JC. Acute bacterial skin infections and cellulitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:118-23.
- Seal DV. Necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14:127-32.
- Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004;39:885-910.
- Traunmüller F, Schintler MV, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1252-7.
- Imaz A, Pujol M, Barragán P, Domínguez MA, Tiraboschi JM, Podzamczar D. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in HIV infected patients. *AIDS Rev.* 2010;12:153-63.
- Rodríguez-Baño J, Domínguez MA, Blas Millán A, Borraz C, Pau González M, Almirante B, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1111-8.
- 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.
- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1673-81.
- Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G Jr, Rose W, Wilson RF, et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy.* 2007;27:1611-8.
- Bliziotis IA, Plessa E, Peppas G, Falagas ME. Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a metaanalysis. *Ann Pharmacother.* 2010;44:97-106.
- Owens RC Jr, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. *Am J Med.* 2007;120 Suppl 1:S6-12.
- Sotto A, Laouini D, Bouziges N, Jourdan N, Richard JL, Lavigne JP. In vitro activity of daptomycin against strains isolated from diabetic foot ulcers. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58:73-7.
- Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:89-124.
- Johnson K, Lamp KC, Friedrich LV. Retrospective review of the use of daptomycin for diabetic foot infections. *J Wound Care.* 2009;18:396-400.
- Kern WV. Daptomycin: first in a new class of antibiotic for complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Clin Pract.* 2006;60:370-8.
- Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:240-5.
- Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, De Lalla F. Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections? A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28:454-60.
- Fossaceca C. Outcomes analysis of daptomycin use in a community hospital. *Adv Ther.* 2007;24:517-28.
- Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G Jr, Rose W, Wilson RF, et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy.* 2007;1611-8.
- Senior C. Treatment of diabetes foot ulcers with hyperbaric oxygen. *J Wound Care.* 2000;94:193-7.
- Sreeramaju PV, Tolentino J, García-Houchins S, Weber SG. Predictive factors for the development of central line-associated bloodstream infection due to gramnegative bacteria in intensive care unit patients after surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:51-6.
- Kreisel K, Boyd K, Langenberg P, Roghmann MC. Risk factors for recurrence in patients with *Staphylococcus aureus* infections complicated by bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;55:179-84.
- Moreno R, Zamorano J, Almería C, Villate A, Rodrigo JL, Herrera D, et al. Influence of diabetes mellitus on short- and long-term outcome in patients with active infective endocarditis. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:651-9.
- Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, Corey GR, Anderson DJ, Sexton DJ, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med.* 2002;162:90-4.
- Bishara J, Peled N, Samra Z, Sagie A, Leibovici L, Pitlik S. Infective endocarditis in diabetic and non-diabetic patients. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:795-8.
- Garnacho Montero J, Amaya Villar R, Gómez Grande ML, Jerez Gómez-Coronado V, Lorente Ramos L, Loza Vázquez A, et al. Papel de daptomicina en el tratamiento empírico y dirigido de infecciones por cocos grampositivos del paciente crítico. *Rev Esp Quimioter.* 2011;24:13-24.
- Kanafani ZA, Kourany WM, Fowler VG Jr, Levine DP, Vigliani 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.
- De Alarcón A, Fariñas C, Muñoz P, Montejo-Baranda JM, Miró JM, Fernández-Hidalgo N, et al. Use of daptomycin in infective endocarditis. Results of a multicentric cohort. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Chicago, September 17-20-2011. Abstract K-1904.
- Mensa J, Barberan J, Lliñares P, Picazo J, Bouza E, Álvarez-Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter.* 2008;21:67-92.
- Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:105-15.
- Edmiston CE Jr, Goheen MP, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR, et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg.* 2006;192:344-54.
- Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1656-60.
- Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin and selected comparators tested against bloodstream *Staphylococcus aureus* isolates from haemodialysis patients. *Int J Infect Dis.* 2009;13:291-5.
- 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.