



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



El registro EUCORE: objetivos y resultados generales

Emilia Cercenado^{a,*} y Jerónimo Pachón^b

^aServicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bUnidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

RESUMEN

Palabras clave:

Daptomicina
Infecciones por grampositivos
Bacteriemia
Endocarditis infecciosa
Osteomielitis
Infecciones de piel y tejidos blandos
EUCORE
Creatinincinasa
Insuficiencia renal

El estudio EUCORE (*European Cubicin Outcomes Registry and Experience*) es un registro continuo multicéntrico europeo, retrospectivo, postautorización y no comparativo en el que se incluyen pacientes a los que se les ha administrado, al menos, 1 dosis de daptomicina y cuyo objetivo primario es la evaluación de su evolución clínica. Se presenta el análisis de los pacientes incluidos en los hospitales españoles entre enero de 2006 y marzo de 2010. Se incluyó a 726 pacientes, el 66% varones, el 48,6% mayores de 65 años y el 70% con comorbilidades. En el 20,3% daptomicina se administró en régimen ambulatorio, en más del 50% a dosis de 6 mg/kg/día y en el 80% como fármaco de rescate. La mediana de duración del tratamiento fue de 14 días. Las infecciones tratadas fueron bacteriemia (32,5%), infecciones de piel y tejidos blandos (31,4%), endocarditis infecciosa (14,3%), infecciones asociadas a material protésico (10,9%), infecciones osteoarticulares (6,1%) y otras. Los microorganismos causales fueron *Staphylococcus aureus* (40,5%; 14,4% resistentes a la meticilina), estafilococos coagulasa negativa (34,5%), enterococos (11,7%) y estreptococos del grupo *viridans* (2,9%). La tasa global de éxito terapéutico fue del 78,4% (81,5% cuando se utilizó como primera opción y 77,6% en rescate). En pacientes con alteraciones en la función renal la eficacia de daptomicina fue inferior. Al final del tratamiento el 8,7% tuvo disminución del aclaramiento de creatinina y en 25 pacientes el valor de creatinincinasa fue 10 veces superior al normal. Daptomicina es un antibiótico eficaz y seguro para el tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos.

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

The EUCORE registry: objectives and general results

ABSTRACT

The *European Cubicin Outcomes Registry and Experience* (EUCORE) is an ongoing, retrospective, European, post-marketing, non-comparative database of daptomycin use in patients that have received at least one daptomycin dose. The primary objective is to evaluate the clinical outcomes of patients treated with this drug. This article presents the analysis of patients included in Spanish institutions from January 2006 to March 2010. A total of 726 patients were included: 66% males, 48.6% aged more than 65 years old, and 70% with comorbidities. Daptomycin was administered in the outpatient setting in 20.3% of the patients. More than 50% of the patients received a dose of 6 mg/kg/day and in 80% daptomycin was administered as a rescue therapy. The median treatment duration was 14 days. The infections treated were bacteremia (32.51%), skin and soft tissue infections (31.4%), infectious endocarditis (14.33%), infections associated with prosthetic materials (10.9%), osteoarticular infections (6.1%), and others. Infections were caused by *Staphylococcus aureus* (40.5%; 14.4% methicillin-resistant), coagulase-negative staphylococci (34.5%), enterococci (11.7%) and group *viridans* streptococci (2.9%). The overall rate of clinical success was 78.4% (81.5% when administered as first-line therapy and 77.6% when administered as rescue therapy). In patients with renal failure, the efficacy of daptomycin was lower. At the end of therapy, 8.7% of patients showed a decrease in creatinine clearance, and in 25 patients creatine kinase values were more than 10 times higher than normal values. Daptomycin is a safe and effective antimicrobial agent for the treatment of severe infections caused by Gram-positive bacteria.

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

Keywords:

Daptomycin
Gram-positive infections
Bacteremia
Infective endocarditis
Osteomyelitis
Skin and soft tissue infections
EUCORE
Creatine kinase
Renal failure

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecercenado@terra.es (E. Cercenado).

Introducción

La daptomicina es el primer fármaco con estructura de lipopéptido cíclico con actividad frente a la mayoría de los patógenos grampositivos, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y enterococos resistentes a los glucopéptidos. La daptomicina presenta un mecanismo de acción único, en el que tras su inserción en la membrana plasmática bacteriana se produce la rápida destrucción del potencial iónico de ésta, lo que conduce a la muerte celular. Esta rápida actividad bactericida hace de este fármaco un antibiótico atractivo para el tratamiento de las infecciones graves por grampositivos¹. La daptomicina se aprobó en Estados Unidos en 2003 para el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos producidas por microorganismos grampositivos resistentes. En Europa se aprobó en 2006 para el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, y en 2007 para el tratamiento de la endocarditis infecciosa derecha por *S. aureus* y para la bacteriemia por *S. aureus* asociada a endocarditis derecha o a infecciones complicadas de piel y tejidos blandos^{2,3}. En Estados Unidos, la experiencia clínica con daptomicina poscomercialización se recogió en el registro CORE (*Cubicin Outcome Registry and Experience*), cuyo objetivo primario era evaluar retrospectivamente la evolución clínica de los pacientes tratados con daptomicina, y cuyos objetivos adicionales incluían la caracterización y descripción de las poblaciones de pacientes tratados con daptomicina, así como los tipos de infecciones y patógenos implicados^{4,5}. Del mismo modo, la experiencia clínica con daptomicina desde su aprobación en Europa se ha recogido en el *European Cubicin Outcomes Registry and Experience* (EUCORE), que es un registro continuo, multicéntrico, retrospectivo, no intervencionista y poscomercialización patrocinado por Novartis Pharma AG, diseñado para recoger los datos relativos a las características (tipo de población, infecciones, patógenos y efectos adversos) y a la evolución clínica de los pacientes con infecciones tratadas con daptomicina⁶. El análisis de los datos del EUCORE se realiza en numerosos tipos de infecciones causadas por microorganismos grampositivos y en varios grupos de pacientes al año. Este registro constituye la experiencia en la práctica clínica cotidiana del tratamiento con daptomicina.

Objetivos del registro EUCORE

Los objetivos primarios del registro EUCORE consisten en: la caracterización y descripción de las diferentes poblaciones de pacientes que reciben daptomicina y de las infecciones y patógenos tratados con daptomicina en la práctica clínica; la evaluación de la evolución clínica del tratamiento con daptomicina; la caracterización, descripción y evaluación de la seguridad y tolerancia de daptomicina, y la descripción de los patrones de prescripción de este antimicrobiano⁶. En este registro se incluyen todos los pacientes que hayan recibido, al menos, 1 dosis de daptomicina para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas por bacterias grampositivas (excepto los casos que forman parte de un ensayo clínico controlado), y que hayan iniciado y completado un tratamiento con daptomicina en el año en curso a partir de 2006. En todos los casos analizados se debe incluir un mínimo de 30 días de observación postratamiento⁴⁻⁶. Los datos demográficos de los pacientes, las características microbiológicas, el tratamiento antimicrobiano y la evolución en cuanto a eficacia y seguridad se extraen de un formulario estandarizado para cada paciente incluido en el registro, que se completa por investigadores entrenados.

Para asegurar la homogeneidad de los datos hay definiciones estándares para clasificar la evolución clínica al final del tratamiento como éxito (la suma de curación más mejoría) o fracaso. Se define curación a la resolución de los signos y síntomas clínicos, con o sin necesidad de tratamiento antimicrobiano adicional, o a la confirmación de resolución de una infección basándose en un cultivo negativo

al final del tratamiento con daptomicina. Se considera mejoría si hay resolución parcial de los signos y síntomas clínicos, con o sin un tratamiento antibiótico adicional tras el tratamiento con daptomicina. Se considera respuesta inadecuada o fracaso del tratamiento con daptomicina si hay desarrollo de resistencia, empeoramiento o signos o síntomas de infección nuevos o recurrentes, necesidad de un cambio en el tratamiento antimicrobiano o un cultivo positivo al final del tratamiento con daptomicina⁵. Se considera que una evolución es no evaluable cuando los investigadores no pueden determinar la respuesta al final del tratamiento con daptomicina debido a que las historias clínicas no contienen la información adecuada⁵. Si bien los diferentes ensayos clínicos realizados con daptomicina previos a su comercialización han demostrado la eficacia y seguridad de este fármaco en el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y en el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*, con o sin endocarditis infecciosa^{7,8}, los estrictos criterios para la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos no siempre reflejan la verdadera experiencia de un fármaco en la práctica clínica real⁹. Por ello, registros como el CORE y el EUCORE proporcionan datos de gran interés, ya que además de disponer de un mayor número de datos relativos a la eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual permiten conocer el tipo de pacientes, las circunstancias en las que se ha utilizado daptomicina y la frecuencia con la que se utiliza este fármaco fuera de las indicaciones no aprobadas. Por otra parte, la utilización fuera de indicación representa las nuevas necesidades clínicas reales y aporta nuevos datos en el contexto de otros tipos de infección y otras situaciones clínicas¹⁰.

Participación de hospitales españoles en el registro EUCORE

A mediados de 2010, la daptomicina se había utilizado para tratar aproximadamente 1 millón de pacientes con infecciones graves por microorganismos grampositivos en todo el mundo⁶. En Europa, desde enero de 2006 hasta agosto de 2008, se documentó el tratamiento con daptomicina en 1.127 pacientes correspondientes a 116 instituciones en Europa y 2 instituciones en Argentina, siendo España el lugar con el mayor número de instituciones participantes⁶. En España, en el período comprendido entre enero de 2006 y marzo de 2010 participaron de forma voluntaria en el registro EUCORE un total de 49 hospitales ubicados en la mayoría de las comunidades autónomas, por lo que los resultados obtenidos tras el análisis de este registro constituyen una muestra significativa del uso de daptomicina en nuestro país. La incorporación de los pacientes a este registro de forma voluntaria es una limitación, ya que probablemente tiene los sesgos de no incluir a todos los pacientes tratados con daptomicina en estos hospitales, o que no se hayan incluido los pacientes con los peores resultados. Además, el tipo de pacientes tratados ha podido ir cambiando con el tiempo a medida que se han ido conociendo nuevos datos de la daptomicina y de la evolución de los pacientes tratados con este fármaco, y es probable que en un principio se utilizara daptomicina, principalmente como tratamiento de rescate por fracaso de otros fármacos y, posteriormente, se haya utilizado con mayor frecuencia como tratamiento de primera línea¹⁰. En cualquier caso, el análisis de estos resultados de forma adecuada, teniendo en cuenta estas limitaciones, puede proporcionar una información de gran interés y complementaria a la obtenida mediante los ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

En el presente trabajo se describe la experiencia clínica general del uso de daptomicina en los pacientes hospitalizados en instituciones sanitarias españolas registrados en el EUCORE desde enero de 2006 hasta marzo de 2010. En este registro español se consideraron como válidos para el posterior análisis de eficacia y seguridad un total de 726 pacientes tratados con daptomicina. En diferentes manuscritos de esta monografía se describen, de forma más precisa y detallada, los datos referentes a su uso en bacteriemia, endocarditis infecciosa, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, en pa-

Tabla 1

Datos demográficos y clínicos de los pacientes tratados con daptomicina en España (n = 726)

Característica	Pacientes, n (%)
Sexo: varón	479 (66,0)
Media de edad, años (DE)/mediana	62,1 (16,0)/65,0
Peso medio, kg (DE)/mediana (n = 333)	72,6 (15,5) / 70,0
Comorbilidades	
Insuficiencia renal ^a	246 (34,0)
Neoplasia	162 (22,3)
Uso de sistemas de depuración extrarrenal	42 (5,8)
Neutropenia ^b	34 (4,7)
Tipo de tratamiento	
Rescate	581 (80)
De primera elección	145 (20)
Uso en régimen de tratamiento domiciliario	147 (20,3)
Mediana de días de tratamiento/media	14/19

DE: desviación estándar.

^aAclaramiento de creatinina < 50 ml/min al inicio del tratamiento con daptomicina.

^bValor absoluto de neutrófilos < 1.000 células/ml.

cientes con insuficiencia renal crónica al inicio del tratamiento, en pacientes oncohematológicos y receptores de trasplantes, en pacientes diabéticos, en ancianos y en enfermos con régimen de hospitalización en domicilio. En una revisión previamente publicada de los datos de este registro en España se analizaron los datos de los 2 primeros años del uso de daptomicina (2006-2008) con un registro total de 345 pacientes, lo que supone un 31% del total de los casos incluidos en Europa. Los resultados obtenidos sugerían que este antibiótico es seguro y eficaz para el tratamiento de diversas infecciones clínicas, potencialmente graves causadas por microorganismos grampositivos¹¹.

Experiencia clínica del uso de daptomicina en España

Datos demográficos y clínicos de los pacientes

En la tabla 1 se recogen las principales características demográficas y clínicas de los 726 pacientes incluidos en el registro en los hospitales españoles. El tratamiento con daptomicina se prescribió en un porcentaje algo superior de varones (66%) y el 48,6% de los pacientes (353) tenía más de 65 años. Aproximadamente el 70% de los pacientes presentaba alguna comorbilidad asociada; las más importantes fueron la insuficiencia renal (el 34% de los enfermos tenía un aclaramiento de creatinina [ClCr] < 50 ml/min al inicio del tratamiento con daptomicina) y las neoplasias (22,3%). El 4,7% de los pacientes estaba neutropénico al inicio o durante la terapia con daptomicina y el 5,8% estaba en programas de diálisis al inicio del tratamiento con daptomicina. Más de la cuarta parte de los pacientes presentaba hipertensión y/o diabetes mellitus.

La daptomicina se utilizó de forma predominante en régimen de administración hospitalaria, aunque un 20,3% de los pacientes recibió la totalidad o una parte importante del tratamiento en régimen ambulatorio, principalmente administrado en hospitalización a domicilio. En la mayoría de los pacientes (80%) se utilizó la daptomicina como tratamiento de rescate y la mediana de días de tratamiento fue de 14.

La dosificación del fármaco fue variable y osciló entre una dosis mínima diaria de 4 mg/kg de peso y una dosis máxima de 10 mg/kg de peso, según la indicación clínica para su utilización, si bien más de la mitad de los pacientes recibió 6 mg/kg de peso (fig. 1). En los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) o en los so-

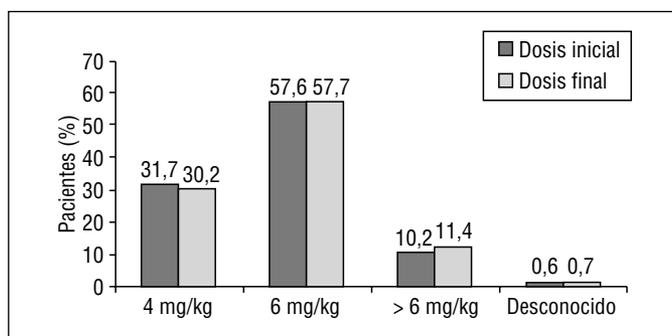


Figura 1. Dosis de daptomicina administradas (mg/kg/día) en los 726 pacientes pertenecientes al registro EUCORE en España.

metidos a hemodiálisis la dosis correspondiente de daptomicina (4 mg/kg en infecciones de piel y tejidos blandos [IPTB] y 6 mg/kg en bacteriemia y endocarditis) se administró con intervalos de 48 o de 24 h con una mediana de días de tratamiento de 17,5 y 19,5 días, respectivamente.

En el 20% de los casos en los que la daptomicina se utilizó como tratamiento de primera línea el éxito terapéutico fue del 81,5%. El 13,7% de pacientes en este grupo no fue evaluable. En el 80% de los casos en los que la daptomicina se utilizó como tratamiento de rescate, la tasa de éxito terapéutico fue del 77,6%, y el 11% de los pacientes no fue evaluable en este grupo. Las causas que motivaron el cambio del tratamiento a daptomicina fueron principalmente la ausencia de respuesta clínica y el fracaso con el tratamiento previo debido al deterioro significativo de la función renal, bien relacionado con el antibiótico administrado en primera elección o debido a otras causas (47%), la resistencia o sensibilidad disminuida de los patógenos a los microorganismos aislados y la toxicidad, intolerancia o la presencia de reacciones de hipersensibilidad u otros efectos adversos relacionados con la antibioterapia previa. Los antibióticos, o combinaciones de éstos, más utilizados con anterioridad al tratamiento con daptomicina en 579 pacientes (80%) fueron: vancomicina (28,4%), linezolid (16,3%), gentamicina (11,7%), amoxicilina-ácido clavulánico (10,6%), meropenem (10,3%), piperacilina-tazobactam (8,8%), rifampicina (8,5%) y teicoplanina (7%). La mediana de tiempo de tratamiento antibiótico previo fue de 8 días. El mayor porcentaje de cambios en el tratamiento a daptomicina fue en los pacientes que estaban siendo tratados con vancomicina, seguidos de los que recibían tratamiento con linezolid, teicoplanina y tigeciclina.

La daptomicina se utilizó generalmente como terapia única en las infecciones por microorganismos grampositivos de cualquier localización, si bien para determinado número de pacientes se utilizaron otros antibióticos en combinación con daptomicina, siendo los más frecuentes meropenem (13%), piperacilina-tazobactam (9,9%), rifampicina (8%), ciprofloxacino (8%) e imipenem (7,4%).

En cuanto a la duración del tratamiento con daptomicina, la mediana global de días de tratamiento en el grupo de pacientes del registro español fue de 14 días, siendo la mediana de 13 días en el tratamiento ambulatorio. En las IPTB no complicadas y complicadas, las medianas de duración del tratamiento fueron de 12 y 14 días, respectivamente. En la bacteriemia fue de 14 días, en la endocarditis de 25 días, en la infección osteoarticular de 17,5 días y en las infecciones asociadas a materiales protésicos de 20 días.

Globalmente, en los pacientes que recibieron exclusivamente tratamiento hospitalario, la mediana de duración del tratamiento fue de 10 días, mientras que en los pacientes que recibieron tratamiento hospitalario y posteriormente domiciliario, la mediana de duración del tratamiento hospitalario fue de 2 días. A igual eficacia de tratamiento, la administración de daptomicina en régimen domiciliario tiene las ventajas de disminuir los costes, por el ahorro en estancias hospitalarias, y de mejorar la calidad de vida para el paciente y su familia.

Tabla 2

Mediana de días de tratamiento con daptomicina en los diferentes tipos de infecciones. a) Días de tratamiento hospitalario (TH) con daptomicina; b) días de tratamiento hospitalario con daptomicina en pacientes que recibieron posteriormente tratamiento ambulatorio (TA) (TH + TA)

Tipo de infección	Días de tratamiento (mediana)
IPTB (complicadas y no complicadas)	
a) TH	10
b) TH + TA	1
Bacteriemia	
a) TH	10
b) TH + TA	4
Endocarditis	
a) TH	19
b) TH + TA	11,5
Infecciones osteoarticulares	
a) TH	11
b) TH + TA	5,5
Infecciones asociadas a materiales protésicos	
a) TH	14
b) TH + TA	9

IPTB: infecciones de piel y tejidos blandos.

En la tabla 2 se indica la mediana de días de tratamiento con daptomicina en los diferentes tipos de infecciones, indicando en cada caso la mediana de días de tratamiento hospitalario, tanto en los que recibieron el tratamiento completo en hospitalización como para los pacientes que recibieron también tratamiento domiciliario. En todos los tipos de infecciones, la posibilidad de administración de tratamiento domiciliario contribuyó a disminuir notablemente los días de ingreso hospitalario, con una eficacia similar.

Tipos de infección y patógenos causales

Las infecciones primarias en los pacientes que recibieron tratamiento con daptomicina se muestran en la figura 2. La mayoría de los pacientes presentaba infecciones para las que el uso de la daptomicina está actualmente aprobado por las agencias reguladoras, es decir, bacteriemia (32,51%), IPTB complicadas o no complicadas (31,4%) y endocarditis infecciosa (14,33%). Entre las bacteriemias se registraron casos tanto relacionados como no relacionados con catéteres, y entre las endocarditis se trataron casos tanto de endocarditis derecha como izquierda, o ambas. De los 228 casos de IPTB, el 80% eran complicadas, el 15% no complicadas y el 4,8% eran necrosantes. Otros tipos de infección tratados con daptomicina fueron las infecciones osteoarticulares, que incluyeron casos de osteomielitis, tanto relacionadas como no relacionadas con prótesis, y casos de artritis séptica, y las asociadas a diversos materiales protésicos (válvulas cardíacas, dispositivos intravasculares y dispositivos ortopédicos).

En la figura 3 se indican los microorganismos causantes de los diferentes tipos de infecciones tratadas con daptomicina. Los estafilococos fueron los agentes etiológicos más frecuentes, principalmente *S. aureus* (40,5% de los aislados, 14,4% de ellos SARM) y también los estafilococos coagulasa negativa (ECN), que representaron el 34,5% (20,7% *S. epidermidis*). Los enterococos se aislaron en el 11,7% de los pacientes (5,7% *Enterococcus faecalis*, 4,9% *E. faecium* y 1,1% otras especies) y en un menor porcentaje (2,9%) se aislaron estreptococos del grupo *viridans*.

Respuesta clínica global y según diferentes variables clínicas

En concordancia con la definición de éxito clínico previamente indicada, como la suma de curación (resolución de los signos y síntomas de infección) y mejoría (resolución suficiente, de manera que no se requiere tratamiento antibiótico adicional), la tasa de éxito global del tratamiento con daptomicina fue del 78,4%. Aproximadamente un 10% de los casos se consideraron fracasos terapéuticos y la evolución del resto de los pacientes no pudo analizarse adecuadamente.

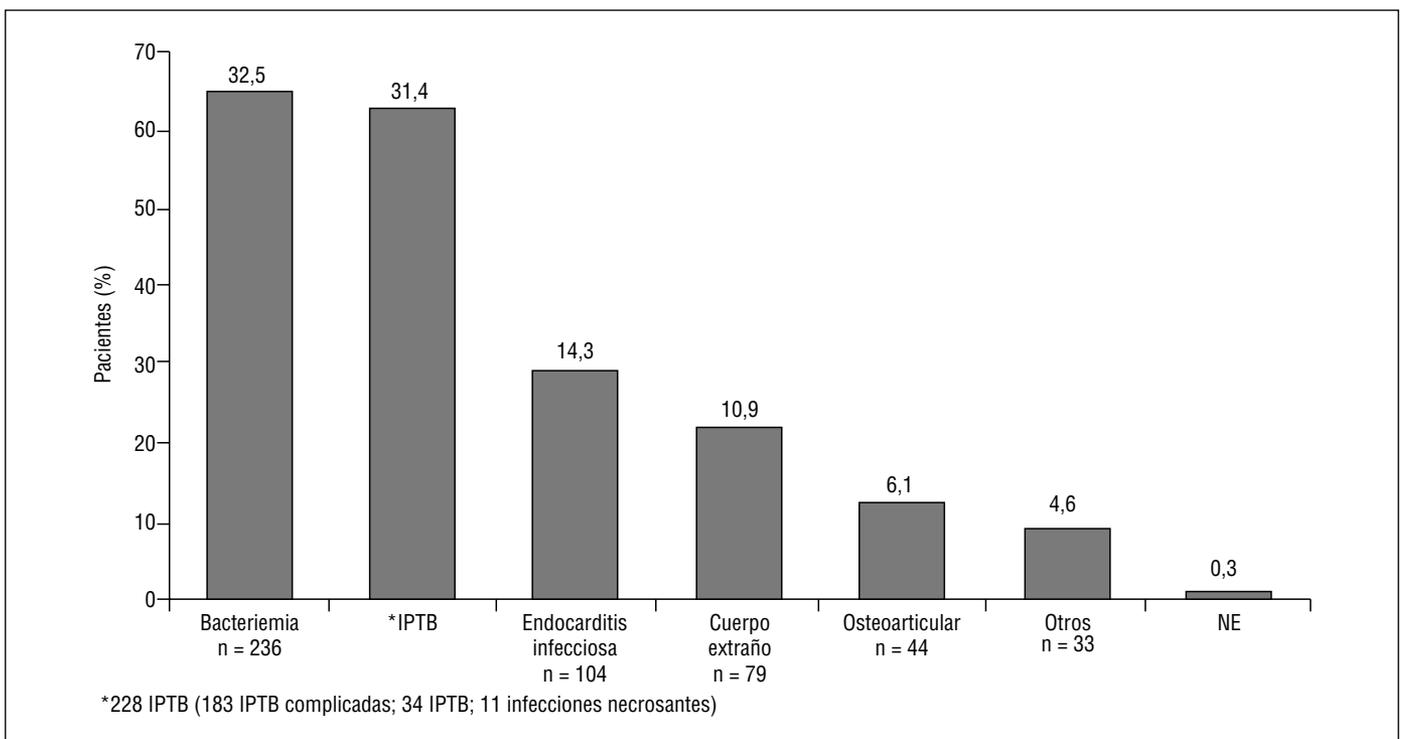


Figura 2. Infecciones primarias en los pacientes que recibieron tratamiento con daptomicina (n = 726 pacientes). IPTB: infecciones de piel y tejidos blandos; NE: no evaluables.

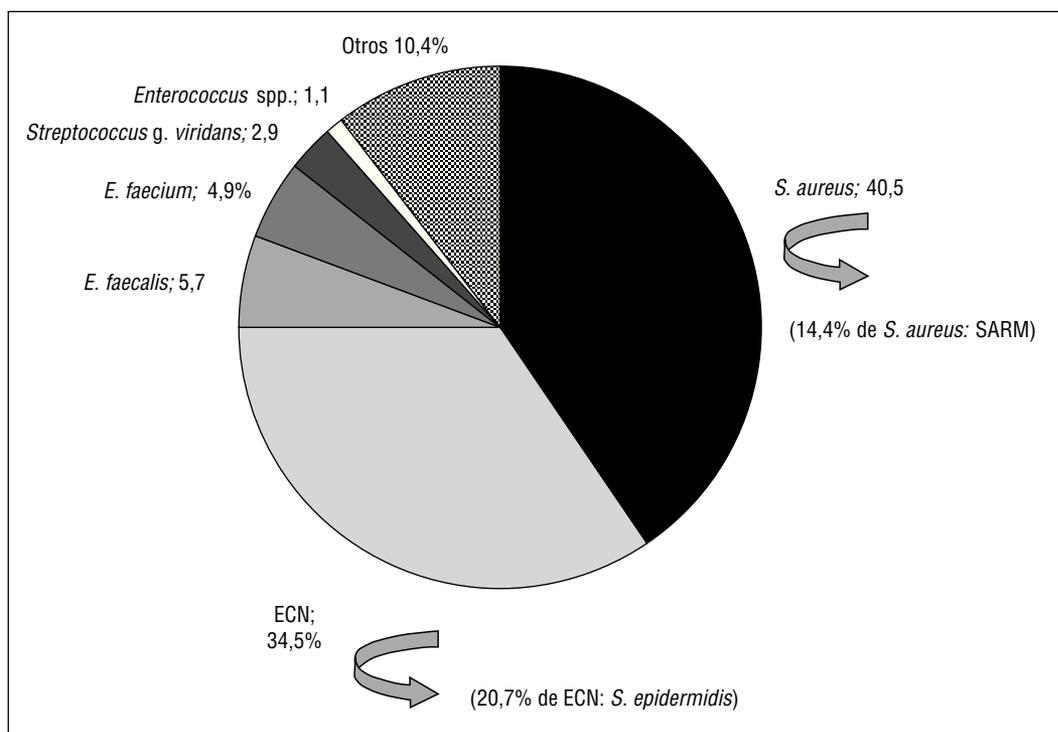


Figura 3. Microorganismos causantes de las infecciones en los 726 pacientes tratados con daptomicina en España. ECN: estafilococos coagulasa negativa; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

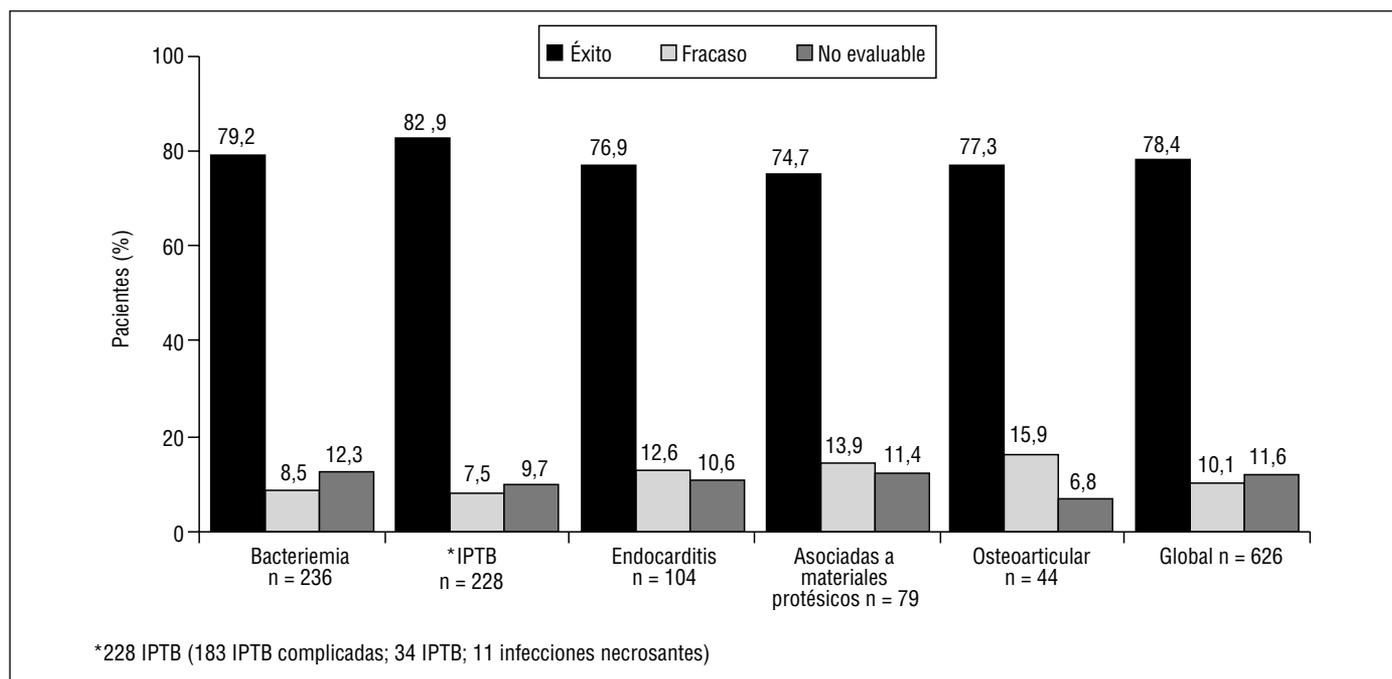


Figura 4. Respuesta clínica a la terapia con daptomicina en los diferentes tipos de infecciones. IPTB: infecciones de piel y tejidos blandos.

De los 569 pacientes tratados con éxito se obtuvo información sobre los días para obtener la mejoría clínica en 352 de ellos, siendo la mediana para ello de 3 días, aspecto muy relevante ya que representa la obtención de una respuesta rápida.

En cuanto a los 147 pacientes que recibieron daptomicina en tratamiento domiciliario se obtuvo un éxito clínico en 129 de ellos (87,8%).

La respuesta clínica global con daptomicina se presenta en la figura 4. Como se ha indicado previamente, la tasa global de éxito clínico fue del 78,4%, siendo ligeramente variable dependiendo del tipo de infección; de modo que las tasas de éxito clínico fueron algo superiores

en las IPTB y en los casos de bacteriemia (el 82,9 y el 79,2%, respectivamente), mientras que en pacientes con endocarditis, infecciones asociadas a materiales protésicos e infecciones osteoarticulares, estas tasas fueron del 76,9, el 74,7 y el 77,3%, respectivamente. Asimismo, las tasas de respuesta clínica favorable fueron algo superiores (81,5%) en los pacientes en los que se administró daptomicina como primera línea que en los que recibieron daptomicina como terapia de rescate (77,6%). En este último grupo estaban incluidos la mayoría de los pacientes (80%) y hubo un menor porcentaje de evoluciones no evaluables. Las tasas de eficacia de daptomicina en tratamiento de rescate tras el fracaso con vancomicina, linezolid, teico-

planina y tigeciclina fueron del 80,1, el 73,7, el 70,6 y el 72,7%, respectivamente.

En los pacientes con alteraciones en la función renal (ClCr < 50 ml/min o en hemodiálisis), la eficacia de daptomicina fue inferior a la observada en aquellos otros con función renal normal. Al inicio del tratamiento, 246 pacientes (33,9%) presentaban un ClCr < 50 ml/min y 42 pacientes (5,8%) estaban sometidos a hemodiálisis. En ambos grupos la tasa de éxito terapéutico fue aproximadamente del 71%, mientras que en los pacientes con función renal normal (62,9%) la tasa de éxito fue superior, llegando al 82,7%. Los porcentajes de pacientes no evaluables en estos 3 grupos de pacientes fueron, respectivamente, del 15,9, el 9,5 y el 8,8%.

Aunque en otros capítulos de este monográfico se desarrollan de forma pormenorizada los aspectos relacionados con la eficacia y seguridad de daptomicina en el tratamiento de diversas infecciones y en pacientes con diferentes situaciones clínicas, a continuación se indican brevemente los aspectos más relevantes en cuanto a las infecciones más frecuentemente tratadas.

Bacteriemia. Se incluyó en el registro a un total de 236 pacientes con bacteriemia por grampositivos tratados con daptomicina, que mayoritariamente se utilizó como tratamiento de rescate (en el 77% del total de bacteriemias). Un 46% de las bacteriemias se produjo en pacientes mayores de 65 años (n = 110). Las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron la hipertensión (41%) y la diabetes mellitus (10%). El patógeno más frecuente fue *S. aureus* (44,1%), con un 12,9% de los aislamientos resistentes a la meticilina, seguido de ECN (37,9%). El 61% de los pacientes recibió una dosis de daptomicina de 6 mg/kg/día y la mediana de tiempo de tratamiento fue de 14 días. La eficacia clínica global fue del 79,2% (el 84,6% cuando se utilizó como primera línea y el 77,7% cuando se utilizó como rescate). En 139 pacientes (58,9%) la bacteriemia era asociada a catéter vascular y el éxito terapéutico en este grupo fue del 82,7%. En los pacientes que precisaron hemodiálisis, la eficacia clínica fue del 86,4%. En 3 de los 83 pacientes en los que se determinó la cifra de creatinina (CPK) durante el tratamiento, se observó un incremento de ésta superior a 10 veces los valores normales.

Endocarditis infecciosa. El registro EUCORE en España recogió un total de 104 casos de endocarditis tratadas con daptomicina en infección primaria, lo que supone un 14,3% del total de pacientes. El 59,6% de los pacientes con endocarditis eran varones y la media de edad fue de 64,3 años. Mayoritariamente, los pacientes presentaban endocarditis izquierda (el 77,9% del total de endocarditis) y un 18,3% tenía endocarditis derecha; 4 pacientes presentaron ambas localizaciones. En el 85,6% de los casos la daptomicina se utilizó como tratamiento de rescate y 42 pacientes fueron tratados en unidades de cuidados intensivos (UCI), mayoritariamente con endocarditis izquierda. El 27,8% de los pacientes fue tratado en régimen ambulatorio. La etiología de las endocarditis fue *S. aureus* en el 32,8% de los casos, con un 18,8% de casos de endocarditis por SARM, ECN en el 51,9% y otras bacterias grampositivas en el 15,3%. La eficacia global de la daptomicina en el tratamiento de la endocarditis fue del 75,9%. En 73 (70%) pacientes se utilizó una dosis de 6 mg/kg de peso, con una media de 28 días de tratamiento. La eficacia clínica en la endocarditis derecha fue del 93,8% y en la endocarditis izquierda del 71%. Se registraron 3 pacientes con valores de CPK superiores en 10 veces a los valores normales. En 6 pacientes tratados con 4 mg/kg/día la eficacia clínica fue del 33,3% y en este grupo no se registraron elevaciones de la CPK.

Infecciones de piel y tejidos blandos. En el registro se incluyó a 183 pacientes con IPTB complicadas, el 25,2% del total de pacientes. El 68% de los pacientes eran varones y la mediana de edad era de 65 años, con un 47% de los pacientes mayores de 65 años. Las enfermedades subyacentes crónicas más frecuentes fueron la hipertensión (39%) y la diabetes mellitus (33%). Mayoritariamente, la daptomicina

se utilizó como tratamiento de rescate (el 83,1% del total de estas infecciones) y el 27,3% de los pacientes estaba ingresado en UCI. El 40% de los pacientes se trató con una dosis final de 6 mg/kg/día y la mediana de duración del tratamiento fue de 9 días. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes inició el tratamiento con un ClCr < 50 ml/min (23,5%) y 3 pacientes estaban en hemodiálisis (1,6%). Los principales patógenos primarios detectados fueron *S. aureus* (44,3%, 13% SARM) y ECN (17,3%). La eficacia global de la daptomicina en el tratamiento de estas infecciones fue del 85,7%. Siete pacientes entraron en programa de tratamiento domiciliario y en este grupo el éxito clínico fue del 85,7%. La eficacia fue superior (90,3%) cuando se utilizó como fármaco de primera línea que cuando se utilizó como rescate (82,2%). No se registró ningún efecto adverso que obligara a la suspensión del tratamiento antibiótico, pero en 9 pacientes se detectó un aumento de los valores de CPK 10 veces superior a los valores normales.

Seguridad de la daptomicina

El tratamiento con daptomicina no tuvo que interrumpirse en ningún paciente por la aparición de efectos adversos graves relacionados con este antibiótico. Los efectos adversos detectados en el registro se relacionaron con alteraciones en la función renal y en los valores de la CPK.

En cuanto a las alteraciones en la función renal, se disponía de datos de ClCr al inicio y al final del tratamiento en el 98,5% de los pacientes, puntos temporales entre los cuales se definieron los cambios en el ClCr asociados al tratamiento, en función del cambio o no de categoría (< 30, 30-50, 50-80 y > 80 ml/min). Solamente un 8,7% de los pacientes tuvo leves descensos del ClCr al final del tratamiento respecto a las cifras iniciales, sin que en ningún caso este empeoramiento condicionara la modificación de la pauta administrada de daptomicina. En el 75,1% de los pacientes se mantuvieron los valores iniciales y en el 16,2% hubo una mejoría de los valores del ClCr.

También se realizó al inicio del tratamiento una determinación de los valores de CPK en 225 pacientes (31%), y en 4 de ellos los valores de este parámetro fueron 5 veces superiores a los considerados normales. Del mismo modo, en 9 pacientes estos valores fueron 10 veces superiores a los normales. Asimismo, durante el tratamiento con daptomicina se valoró la concentración máxima de CPK en 320 pacientes (44%). En 9 de ellos el valor de la CPK fue 5 veces superior a los valores normales, y en 25 pacientes 10 veces superior a los normales. Ningún paciente desarrolló miopatía clínicamente significativa.

Conclusiones

El análisis de los pacientes incluidos en el registro del EUCORE correspondiente a los hospitales españoles demuestra la utilización de daptomicina en una amplia representación de ellos. Si bien este registro tiene limitaciones importantes, como son una recogida de datos retrospectiva, no comparativa, no aleatorizada, y donde la evaluación de la evolución clínica es subjetiva ya que la realiza el clínico responsable del paciente, el hecho de que no haya criterios de inclusión definidos y la participación de un elevado número de centros proporciona resultados valorables del uso de la daptomicina en la práctica clínica en los centros hospitalarios españoles. Los datos presentados en este trabajo demuestran que durante el período comprendido entre enero de 2006 y marzo de 2010 la daptomicina se ha utilizado en España para el tratamiento de una gran variedad de infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos en pacientes con múltiples comorbilidades, de los que casi la mitad tenían más de 65 años y estaban infectados con frecuencia por microorganismos multirresistentes como SARM y ECN. En este análisis, la daptomicina ha mostrado un perfil de eficacia y seguridad favorable y bajas tasas de fracaso clínico, similares a las obtenidas en los regis-

tros CORE y EUCORE¹²⁻¹⁶, a pesar de utilizarse frecuentemente como tratamiento de rescate. La mayoría de las infecciones tratadas fueron aquellas para las que hay aprobación para la indicación, aunque también se utilizó en otras indicaciones no aprobadas, como las infecciones osteoarticulares y las asociadas a materiales protésicos. La mayoría de los pacientes recibieron dosis superiores a 4 mg/kg/día, siendo la dosis más frecuentemente utilizada la de 6 mg/kg/día, que demostró eficacia y seguridad.

La daptomicina se utilizó principalmente como fármaco de segunda línea. El 44,7% de los pacientes había recibido previamente vancomicina o linezolid, y en más de la mitad de ellos se cambió a daptomicina como consecuencia de fracaso terapéutico, toxicidad o intolerancia. Las tasas de éxito terapéutico en general fueron similares tanto en los pacientes que recibieron daptomicina como primera línea como en los que la recibieron como rescate, pero en los pacientes con insuficiencia renal hubo una tasa menor de respuestas favorables. En cuanto a la seguridad de la daptomicina, el análisis de datos de este registro demuestra que el impacto del tratamiento con daptomicina en el aumento de los valores de la CPK no fue frecuente, si bien en 25 pacientes se superaron en más de 10 veces los valores normales de esta enzima. La administración concomitante de otros antibióticos junto con daptomicina fue frecuente, principalmente asociada a carbapenemas en el 20,4% de los casos. Aunque la mediana global de tratamiento con daptomicina fue de 10 días, en pacientes con endocarditis infecciosa y con infecciones asociadas a cuerpo extraño esta mediana aumentó a 25 y 20 días, respectivamente, sin efectos adversos importantes, datos que sugieren que la daptomicina podría considerarse una opción útil para el tratamiento de infecciones complicadas que requieren tratamiento prolongado.

En resumen, la experiencia en la práctica clínica habitual del uso de daptomicina sugiere que es un antibiótico eficaz y seguro para el tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos grampositivos.

Conflicto de intereses

E. Cercenado ha participado como ponente en reuniones y simposios patrocinados por Novartis y ha sido asesora científica para Pfizer.

J. Pachón ha participado como ponente o asesor en reuniones científicas patrocinadas por Bayer, GSK, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough y Wyeth.

Bibliografía

- Hernández Martí V, Sánchez R, Salavert Lletí M, Bosó Ribelles V, Poveda Andrés JL. Daptomicina: revitalizando un antiguo fármaco ante la necesidad de nuevos agentes activos frente a bacterias grampositivas multirresistentes. *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20:261-76.
- Novartis Europharm Ltd. Cubicin (daptomycin). Summary of product characteristics. 2009.
- Cubist Pharmaceuticals. Cubicin prescribing information. 2007.
- Sakoulas G. Clinical outcomes with daptomycin: a post-marketing, real world evaluation. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 Suppl 6:11-6.
- Rolston KVI, Segreti J, Lamp KC, Friedrich LV. Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE) methodology. *Am J Med.* 2007;120 Suppl 1:S4-5.
- González-Ruiz A, Beiras-Fernández A, Lehmkuhl 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.
- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; investigators of Daptomycin 98-01 and 99-01. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1673-81.
- Fowler VR Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-65.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Sgouros K, Athanasiou S, Peppas G, Siempos II. Patients included in randomised controlled trials do not represent those seen in clinical practice: focus on antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:1-13.
- Rodríguez Baño J. Metodología y objetivos del registro EUCORE. *Med Clin (Barc).* 2010;135 Supl 3:2-4.
- Almirante B. Experiencia clínica del uso de daptomicina en España. Resultados globales del registro EUCORE. *Med Clin (Barc).* 2010;135 Supl 3:23-8.
- Owens RC Jr, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. *Am J Med.* 2007;120:S6-12.
- Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med.* 2007;120:S21-7.
- Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med.* 2007;120:S28-33.
- Lamp KC, Friedrich LV, Méndez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med.* 2007;120:S13-20.
- Crompton JA, North DS, McConnell SA, Lamp KC. Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE registry. *J Chemother.* 2009;21:414-20.