Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;**30(Supl 1)**:43-49

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Daptomicina en las infecciones por bacterias grampositivas en pacientes oncohematológicos y en receptores de trasplante

Jordi Carratalà[a,*], Óscar Len[b] y Julián de la Torre-Cisneros[c]

[a]*Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L´Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*
[b]*Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron-VHIR, Barcelona, España*
[c]*Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Universidad de Córdoba, Córdoba, España*

Palabras clave:
Neutropenia
Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Trasplante de órgano sólido
Bacterias grampositivas
Bacteriemia
Daptomicina

RESUMEN

Las infecciones por bacterias grampositivas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes oncohematológicos y en los receptores de trasplante. Los estafilococos coagulasa negativa, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. y los estreptococos del grupo *viridans* son los organismos grampositivos aislados con mayor frecuencia. La resistencia antibiótica en estos organismos es un problema en aumento y supone un reto terapéutico. Daptomicina es un antibiótico con una rápida actividad bactericida, de amplio espectro frente a bacterias grampositivas, incluidas las cepas resistentes a otros fármacos. En este artículo se revisan algunos aspectos de las infecciones por organismos grampositivos en estos pacientes inmunodeprimidos y se analiza con detalle la experiencia con daptomicina en el tratamiento de tales infecciones.

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

Daptomycin in Gram-positive bacterial infections in oncohematological patients and transplant recipients

Keywords:
Neutropenia
Hematopoietic stem cell transplantation
Solid organ transplantation
Gram-positive bacteria
Bacteremia
Daptomycin

ABSTRACT

Gram-positive infections are a major cause of morbidity and mortality in oncohematological patients and transplant recipients. The most frequently isolated Gram-positive organisms are the coagulase-negative staphylococci, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp., and viridans group streptococci. Antibiotic resistance in these organisms is increasing and poses a challenge to clinicians. Daptomycin is rapidly bactericidal against *a* broad spectrum of gram-positive bacteria, including strains resistant to other drugs. The present article reviews some aspects of Gram-positive infections in these immunocompromised patients and provides a detailed analysis of experience with daptomycin in the treatment of these infections.

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

Introducción

Las infecciones bacterianas son muy frecuentes en los pacientes trasplantados y neutropénicos. En pacientes con trasplante de órgano sólido (TOS) son las infecciones más comunes, sobre todo en el período posquirúrgico (infección nosocomial). Tienen una relación estrecha con la agresividad de la técnica quirúrgica y con la necesidad de técnicas invasivas de soporte general, sobre todo la implantación de catéteres vasculares o sondajes urinarios. A partir del segundo mes del trasplante, las infecciones observadas tienen relación con la sobreinmunosupresión, con las complicaciones quirúrgicas tardías o simplemente son infecciones propias de la comunidad. Las complicaciones infecciosas bacterianas son más frecuentes en pacientes con trasplante hepático y de pulmón. La incidencia de infección bacteriana en los receptores de trasplante hepático es de 4,4 episodios/paciente en el primer año. La complejidad quirúrgica del trasplante de un injerto hepático procedente de un donante vivo explica que más del 70% de los pacientes desarrolle una infección bacteriana. La incidencia de infección bacteriana en el trasplante renal es menor (0,23 casos/paciente/año)[1-3]. En los pacientes con trasplante pulmonar hay un especial riesgo de infección bacteriana de la vía respiratoria (traqueobronquitis y neumonía). Ello se explica por la frecuente coloni-

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jcarratala@ub.edu (J. Carratalà).

0213-005X/$ - see front matter © 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

zación bacteriana de la vía respiratoria, la complejidad quirúrgica, la intubación, las exploraciones repetidas, la pérdida del reflejo tusígeno y el desarrollo de rechazo crónico[4].

En los pacientes oncohematológicos y en los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), las complicaciones infecciosas continúan siendo una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad[5]. En los pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia, la mayoría de episodios febriles son de naturaleza infecciosa y aproximadamente el 20% se acompaña de bacteriemia. En los receptores de TPH y enfermedad del injerto contra el huésped, la infección se asocia a una mortalidad del 27%, siendo la infección bacteriana la causa de muerte infecciosa más frecuente[6].

En resumen, en los pacientes inmunodeprimidos la bacteriemia representa una forma peculiar de infección bacteriana por su elevada mortalidad. En la cohorte RESITRA (Red Española de Investigación de la Infección en el Trasplante), la incidencia de bacteriemia varió desde 3 episodios/10.000 trasplantes/día en el trasplante renal hasta 44 episodios/10.000 trasplantes/día en el TPH alogénico[7].

Infecciones por bacterias grampositivas en el trasplante de órgano sólido

El conocimiento de la etiología y la epidemiología bacterianas de cada centro y para cada síndrome es de gran importancia para elegir el tratamiento empírico más apropiado. De esta decisión puede depender el pronóstico y la supervivencia del paciente. El desarrollo de resistencias bacterianas no sólo complica la elección del tratamiento dirigido por un aislamiento, sino que tiene enormes implicaciones en la decisión del mejor tratamiento empírico.

Peculiaridades de la infección por bacterias grampositivas en función del tipo de trasplante de órgano sólido

En el trasplante renal es muy frecuente la infección urinaria por bacterias gramnegativas. Sin embargo, la infección urinaria por *Enterococcus* spp. no es infrecuente. Las bacterias grampositivas pueden estar implicadas en neumonías, infecciones asociadas a catéteres vasculares e infecciones de la herida quirúrgica, aunque la frecuencia de estas infecciones es menor que en pacientes con otros trasplantes[8].

En el trasplante de corazón, como en otros trasplantes, las infecciones por bacterias grampositivas (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) suelen estar en relación con infecciones asociadas a catéteres vasculares. La neumonía es una complicación que cursa con gran morbimortalidad y el neumococo es su causa frecuente y, a veces, de extraordinaria gravedad. Las infecciones de la herida quirúrgica pueden complicarse con mediastinitis y los microorganismos grampositivos son etiologías frecuentes. Finalmente, pueden observarse infecciones por bacterias grampositivas oportunistas como *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp. y, menos frecuentemente, *Rhodococcus equi*[9].

En el trasplante hepático, el uso frecuente y prolongado de catéteres centrales se puede asociar a bacteriemia por *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. Estos microorganismos pueden estar también implicados en infecciones de la herida quirúrgica y en infecciones abdominales. Es frecuente que en los abscesos abdominales puedan estar implicadas múltiples bacterias grampositivas y gramnegativas, aerobias y anaerobias (infección polimicrobiana). Las infecciones por *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina (ERV), que se comentarán posteriormente, son especialmente frecuentes en pacientes incluidos en algunos programas de trasplante hepático[10]. Datos recientes procedentes de la cohorte RESITRA han demostrado que la descontaminación intestinal selectiva con quinolonas no reduce la incidencia de infecciones bacterianas[11].

La infección respiratoria bacteriana (traqueobroquitis y neumonía) es la infección bacteriana más frecuente del trasplante pulmonar. Como ha demostrado el análisis de la cohorte RESITRA[12], la etiología de la neumonía puede ser muy variada, pero la bacteria grampositiva más frecuente es *S. aureus* (14% del total). Es característico del cuidado de estos pacientes que durante los 3 primeros meses, hasta que la anastomosis traqueal está curada, se traten las colonizaciones bacterianas de la vía respiratoria. Entre los microorganismos colonizadores que deben tratarse de forma agresiva y precoz se encuentra *S. aureus*. Sin embargo, las colonizaciones por estreptococos del grupo *viridans* y estafilococos coagulasa negativa (ECN) son excepciones a esta regla[4].

Bacteriemia por bacterias grampositivas

La bacteriemia es menos frecuente en el TOS que en el TPH. En la experiencia de la cohorte RESITRA, las bacterias grampositivas son los agentes etiológicos más frecuentes en todos los trasplantes excepto en el renal[7]. Ello puede explicarse porque las bacteriemias por bacterias grampositivas se relacionan con el uso de catéteres y las de bacterias gramnegativas se relacionan con el sondaje urinario. El trasplante con mayor incidencia de bacteriemia es el pulmonar. Los microorganismos más frecuentemente aislados en la cohorte RESITRA fueron los ECN. *S. aureus* representó el 5% de todos los casos, de los que el 16% fueron resistentes a la meticilina y no se relacionaron con un incremento de mortalidad[7,13].

La incidencia de bacteriemias cuyo origen fue un catéter varió entre el 21% del trasplante renal y el 71% del pulmonar. A esto se añade una alta frecuencia de bacteriemias cuyo origen no fue reconocido (6-47%), muchas de las cuales pudieron originarse también en catéteres[7].

Infecciones por Staphylococcus aureus resistente a meticilina

Las infecciones por *S. aureus* son cada vez más frecuentes en el ámbito del TOS. Hasta ahora, la frecuencia de cepas resistentes a meticilina (SARM) dependía de la endemia de esta resistencia en el centro que se realizaba el trasplante. Ello se debe a que el principal factor de riesgo era la colonización nasal por el microorganismo y las oportunidades de que la cepa colonizadora fuera resistente a meticilina dependían de la frecuencia de SARM en cada centro. Como ocurre en la población general, la hospitalización prolongada, el uso de antibióticos de amplio espectro, las complicaciones quirúrgicas y el contacto con pacientes colonizados son factores de riesgo de colonización e infección[14]. Los pacientes pueden estar colonizados al entrar en lista de espera para trasplante debido a que presentan enfermedades crónicas y han tenido un contacto permanente con el sistema sanitario. Otras veces pueden colonizarse durante el tiempo que permanecen en la lista de espera o en el postrasplante. Esto ha sido bien estudiado en el trasplante hepático y en estos pacientes la colonización depende de la prevalencia local, de las políticas de control de la infección implementadas y del estado general del paciente[15,16]. Recientemente se ha puesto de manifiesto que la colonización por SARM puede ocurrir en la comunidad (SARM comunitario). La importancia de este hecho en las infecciones del trasplante de origen comunitario está por determinar.

La colonización por *S. aureus*, sobre todo reciente, incrementa el riesgo de infección. Donde mejor se ha estudiado este hecho ha sido en el trasplante hepático. Parece que el riesgo es menor en los pacientes colonizados de forma crónica. En algunas series, el riesgo de infección por SARM tras un trasplante hepático en pacientes colonizados al ingreso varía entre el 31 y el 87%[17-20]. El que un paciente con trasplante hepático esté colonizado por SARM no incrementa la mortalidad[19,20], pero esto sí ocurre una vez que se produce la infección[17,20]. Los datos procedentes de series referidas a otros tipos de trasplantes son escasos, pero no hay razones para que la situación sea distinta. Se ha documentado también la transmisión de SARM por el órgano trasplantado[21,22].

La prevalencia de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA) y con heterorresistencia también está incrementándose

en la población general. Un estudio ha documentado que la resistencia heterogénea a glucopéptidos es frecuente en cepas de SARM procedentes de trasplantados hepáticos[23]. Los datos de prevalencia de resistencia a vancomicina en trasplantados son escasos. No obstante, su presencia en aislados de la población general nos debe alertar de la posibilidad de que aparezcan en la población trasplantada.

Infecciones por enterococo resistente a vancomicina

La colonización e infección por ERV es muy variable en los diferentes centros, pero, en general, es baja en España. La mayoría de los casos se han descrito en Estados Unidos, y en pacientes con trasplante hepático y con trasplante renal. Los factores que favorecen la aparición de ERV son el uso de antibióticos de amplio espectro, el tratamiento prolongado con antimicrobianos (glucopéptidos, cefalosporinas, agentes frente a bacterias anaerobias), el contacto con pacientes colonizados, la infección reciente por enterococo sensible a vancomicina, uso de dispositivos invasivos, otras infecciones concurrentes (bacterianas o fúngicas), complicaciones biliares, reintervenciones quirúrgicas, insuficiencia renal o postoperatorio prolongado[10,24,25].

La infección por ERV puede originar bacteriemias recurrentes y una infección refractaria al tratamiento. Los pacientes con infección por estos organismos resistentes presentan una mayor morbilidad y mortalidad, por lo que se deben buscar estrategias para reducir su adquisición[10,24,25].

Infecciones por bacterias grampositivas en los pacientes neutropénicos con cáncer y en los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos

En las últimas décadas se ha observado un cambio notable en los microorganismos productores de infecciones en los pacientes neutropénicos con cáncer y en el período precoz (días 0-30) después del TPH, cuando la neutropenia es un importante factor de riesgo de infección[5,6,26-28]. El riesgo aumenta con la intensidad de la neutropenia (mayor si el recuento es < 100 neutrófilos/ml), la rapidez con que se produce y su duración. En la actualidad, las bacterias grampositivas, en particular los ECN y los estreptococos del grupo *viridans*, han pasado a ser los agentes etiológicos predominantes en muchos centros. Algunos de los factores que se han implicado en el aumento de la infección por bacterias grampositivas incluyen la administración de regímenes de quimioterapia y radioterapia, que producen una importante mucositis y una neutropenia profunda, el uso universal de catéteres venosos centrales, la profilaxis oral con fluoroquinolonas y la utilización en los episodios febriles de tratamientos antibióticos empíricos muy activos frente a los bacilos gramnegativos[29-31].

En un estudio[32], los ECN fueron los microorganismos identificados con mayor frecuencia como causa de bacteriemia en una serie de 519 pacientes con TPH. La bacteriemia por ECN en los pacientes neutropénicos tiene con frecuencia su origen en el catéter intravenoso (i.v.), pero mediante estudios de tipado molecular se ha demostrado que el tracto digestivo constituye también otro foco importante de infección[33,34]. En la actualidad, alrededor del 80% de las cepas son resistentes a la meticilina. Las infecciones producidas por estos microorganismos ocasionan una escasa mortalidad (< 5%), pero conducen al recambio del catéter en aproximadamente el 30% de los casos.

Los estreptococos del grupo *viridans* son una de las causas más frecuentes de infección en los pacientes neutropénicos con cáncer y en los receptores de TPH[35]. La presencia de mucositis oral grave en el contexto de profilaxis con fluoroquinolonas o cotrimoxazol, en pacientes con neutropenia profunda, es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por estos organismos[35]. La bacteriemia por estreptococos del grupo *viridans*, en particular por *Streptococcus mitis*, en alrededor del 10% de los casos cursa con complicaciones graves como shock séptico, distrés respiratorio del adulto o el denominado síndrome de shock alfa-estreptocócico, que produce una mortalidad que puede alcanzar el 80%[29,36]. Otro problema que se ha convertido en motivo de especial preocupación es la aparición de cepas de estreptococos del grupo *viridans* resistentes a la penicilina, que muestran además una sensibilidad disminuida a los otros antibióticos betalactámicos y a otras familias de antimicrobianos[37-39]. En particular, la actividad de la ceftazidima, que todavía se utiliza en algunos centros en el tratamiento empírico de los episodios febriles durante la neutropenia, se ve afectada de forma importante[38]. En un estudio realizado en España[37], 47 (53%) de 89 cepas de estreptococos del grupo *viridans* aisladas de hemocultivos fueron resistentes a la ceftazidima (concentración mínima inhibitoria [CMI], 2 a > 256 µg/ml) y es importante señalar que algunos pacientes tuvieron bacteriemia de brecha en el curso del tratamiento con dicho antibiótico.

Las bacteriemias enterocócicas están aumentando y habitualmente se presentan como complicación de infecciones asociadas a catéteres, urinarias o perianales. En algunos centros la aparición de cepas de enterococo multirresistente, en especial *Enterococcus faecium,* con resistencia a los antibióticos glucopeptídicos, resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos y a los antibióticos betaláctamicos, supone un problema terapéutico importante[39-42].

Las infecciones por otros microorganismos grampositivos son menos prevalentes. La bacteriemia por *S. aureus* tiene con frecuencia su origen en un catéter i.v. y puede cursar con la aparición de metástasis sépticas a distancia y una mortalidad importante[43-45]. En España, alrededor del 15% de las cepas de *S. aureus* es resistente a meticilina. En los pacientes neutropénicos con neumonía, siempre se debe contemplar a *Streptococcus pneumoniae* como uno de los agentes causales más probables, que además en ocasiones produce complicaciones graves[46,47]. *Corynebacterium jeikeium* es un microorganismo grampositivo, habitualmente resistente a múltiples antibióticos, que suele producir infección asociada a catéter y debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de un cuadro febril con la presencia de lesiones cutáneas maculopapulares[48,49].

Daptomicina es activa frente a las bacterias grampositivas sensibles y multirresistentes que, tal como hemos comentado, son causa de infección en los pacientes neutropénicos y en los receptores de TPH, incluidos los ECN, los estreptococos del grupo *viridans* resistentes a los betalactámicos, las cepas de *S. aureus* sensibles y resistentes a la meticilina, *Corynebacterium* spp., y los enterococos sensibles y resistentes a los glucopéptidos[50-53].

Tratamiento de las infecciones por bacterias grampositivas. Experiencia con daptomicina

El tratamiento de las infecciones causadas por bacterias grampositivas en el paciente oncohematológico o receptor de un trasplante no difiere en sus indicaciones de las recomendaciones para la población general. En este apartado nos centraremos en los hechos diferenciales que puedan influir en la elección del antibiótico, con especial atención al uso de daptomicina.

El progresivo aumento de las infecciones causadas por bacterias grampositivas resistentes ha creado un importante reto terapéutico dadas las limitadas opciones terapéuticas de las que disponemos. En el contexto del paciente neutropénico o receptor de un trasplante, las características del antibiótico ideal, especialmente frente a microorganismos resistentes, deberían incluir actividad bactericida, buena tolerabilidad, ausencia de modificación de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, y ausencia de interacciones medicamentosas, principalmente frente a los fármacos inmunosupresores.

En las infecciones graves por SARM o por enterococos resistentes a ampicilina, la vancomicina, glucopéptido de lenta acción bactericida, ha sido el tratamiento de elección durante décadas o la alternativa en caso de alergia a betalactámicos. Asimismo, ha sido el antibiótico empleado frecuentemente en regímenes empíricos en pacientes con neutropenia febril cuando se sospechaba una infección por

grampositivos. Sin embargo, es menos eficaz frente a la infección por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) comparado con los betalactámicos[54] y su uso empírico en la neutropenia febril no ha mostrado una mejora de las tasas de respuesta comparada con otros regímenes que no la incluían[55] a costa de presentar una tasa de toxicidad renal significativamente superior y requerir un control periódico de la concentración sérica. Además, el incremento del uso de vancomicina se ha asociado a la selección de microorganismos resistentes o con sensibilidad disminuida a ésta, como los ERV y las cepas de VISA. Esta disminución de la sensibilidad a la vancomicina de los cocos grampositivos, incluido SARM, se asocia con el fenómeno denominado *MIC creep* (desplazamiento de la CMI) y con un descenso de la actividad bactericida de la vancomicina debido a la tolerancia o a la asociación con determinados polimorfismos del gen accesorio regulador *(agr),* que conduce a la aparición de fracasos clínicos. Por ello, en el caso de la infección por *S. aureus* se considera que la concentración mínima sérica debe ser siempre > 10 mg/l para evitar la aparición de resistencia, y > 15 mg/l si la CMI de la vancomicina frente al microorganismo es > 1 mg/l (si la CMI de la vancomicina frente al microorganismo es > 2 mg/l se debe utilizar una alternativa). Además, en infecciones como endocarditis, meningitis o neumonía se recomienda alcanzar valores de 15 a 20 mg/l, lo que hace que el riesgo de efectos adversos aumente, especialmente la nefrotoxicidad, sobre todo en asociación con otras medicaciones nefrotóxicas como los anticalcineurínicos.

Ni linezolid ni tigeciclina se consideran alternativas de primera elección para el tratamiento de la bacteriemia por bacterias grampositivas.

El linezolid es un antibiótico de la familia de las oxazolidinonas de actividad bacteriostática. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal moderada. Otra ventaja potencial es la existencia de presentación oral. Este antimicrobiano es activo frente a SASM y SARM y enterococos tanto *E. faecium* como *E. faecalis,* con independencia del patrón de resistencia a ampicilina y a glucopéptidos. Tiene utilidad en la neumonía producida por SARM por su buena penetración tisular[56]. Comparado con vancomicina en pacientes con neutropenia febril presenta una eficacia similar, con tasas de éxito terapéutico del 87% para linezolid, si bien la tasa de éxito clínico es significativamente superior si la infección está causada por *E. faecium*[57]. Sin embargo, su asociación con mielosupresión (particularmente con trombocitopenia y, especialmente, si la duración del tratamiento es superior a 2 semanas) ha limitado su uso en pacientes neutropénicos. Puede producir neuritis óptica o polineuropatía, y presenta interacciones farmacológicas potencialmente graves (síndrome serotoninérgico) en asociación con inhibidores de la recaptación de la serotonina o triptanos.

La tigeciclina pertenece a la familia de las glicilciclinas (similar a las tetraciclinas), con actividad bacteriostática. Es un antibiótico de amplio espectro con actividad in vitro frente a grampositivos (SARM, *E. faecalis* sensible a vancomicina) y gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., incluyendo las cepas productoras de betalactamasas de expectro extendido, y *Acinetobacter* spp.). Sus mayores efectos adversos son gastrointestinales. No interacciona con el citocromo P450 y no precisa ajustes en insuficiencia renal o en hemodiálisis. Tendría su papel en las infecciones de piel y tejidos blandos y en las infecciones intraabdominales, dada su excelente penetración en tejidos. Sin embargo, en el caso de infecciones bacteriémicas, su uso sólo está indicado en ausencia de una alternativa.

En la actualidad, la Infectious Diseases Society of America sitúa a la daptomicina como tratamiento de primera elección para la bacteriemia por SARM[58]. La daptomicina por vía i.v. es la alternativa a la vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia o endocarditis por SARM. En un ensayo clínico demostró no ser inferior a la asociación de vancomicina o una penicilina antiestafilocócica más gentamicina[59]. También es una opción terapéutica frente a las infecciones causadas por VISA o por enterococos resistentes a ampicilina y a vancomicina. Además, daptomicina es muy activa frente a *S. pneumoniae* y *Streptococcus* betahemolíticos, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* spp. y *Bacillus* spp. Se trata de un antibiótico de la familia de los lipopéptidos, con actividad bactericida dependiente de la concentración. Su vida media es de 8 a 9 h, lo que permite su administración una vez al día y, por lo tanto, la posibilidad de utilizarlo en régimen ambulatorio. La dosis habitual es de 6 mg/kg/día por vía i.v., si bien se han utilizado dosis hasta 10 mg/kg/día con aparente seguridad y mejores resultados[60]. Aunque la daptomicina se inactiva por el surfactante pulmonar, puede usarse para tratar pacientes con émbolos sépticos pulmonares derivados de una endocarditis. Daptomicina no interacciona con el citocromo P450, vía de metabolización de diferentes fármacos, entre ellos los anticalcineurínicos y los inhibidores de la mTOR, con lo que se evitan interacciones. Tampoco es nefrotóxica. Además, diversos trabajos han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes que reciben hemodiálisis administrada después de cada sesión[61]. Daptomicina puede producir elevación de las enzimas hepáticas en un 3% de los casos y elevación de la creatinfosfocinasa (CPK) en el 2,8%. Tan sólo en el 0,2% de los pacientes tratados por infecciones de la piel y de tejidos blandos se ha encontrado una asociación entre la elevación de la CPK (más de 4 veces) y dolor o debilidad muscular, síntomas que se normalizaron a los 7-10 días de suspender el antibiótico.

Los datos clínicos sobre el uso de daptomicina en el tratamiento de pacientes oncohematológicos o receptores de TOS son limitados. Sin embargo, los datos recopilados en la bibliografía son importantes, a pesar de tratarse de estudios observacionales, dada la disminución en la actividad bactericida de la vancomicina, especialmente relevante en el tratamiento de los pacientes inmunodeprimidos. Estos estudios han mostrado que daptomicina es eficaz en el tratamiento de pacientes con neutropenia que presenten infecciones por *Enterococcus gallinarum* (resistente intrínsecamente a glucopéptidos) o ERV[62,63]. Daptomicina también se ha mostrado eficaz en el tratamiento de un paciente con endocarditis izquierda por SARM y neutropenia inducida por el uso previo de vancomicina[64]. Recientemente se han publicado los resultados procedentes del estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en el que se ha evaluado la eficacia y la seguridad de la daptomicina en el tratamiento de infecciones documentadas en pacientes con cáncer y neutropenia, obtenidos del registro de datos CORE[65]. Se evaluaron 72 pacientes, de los que 34 (47%) tenían una neutropenia grave (< 100 neutrófilos/µl). Aunque las neoplasias hematológicas fueron las más frecuentes (82%), entre las condiciones subyacentes más comunes destacaron también la inmunodepresión (49%) y una notable proporción de pacientes sometidos a TPH (17%). El porcentaje de pacientes con infecciones microbiológicamente documentadas mediante cultivos fue alto (86%). La bacteriemia, especialmente relacionada con un catéter vascular, fue la infección más frecuentemente hallada (76%). Otras infecciones, en menor frecuencia, incluyeron las de piel y tejidos blandos (13%), las del tracto nefrourológico (10%) y las osteoarticulares (3%). Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron los ERV (50%), seguidos de los ECN (24%) y de *S. aureus* (11%; 5 de 8 cepas eran SARM). El 88% de los pacientes recibió antibióticos previamente al uso de daptomicina; el más frecuente fue vancomicina (83%), seguido de cefepima (17%) y de linezolid (16%). Un tercio de los pacientes (37%) cambió a daptomicina debido a la presencia de microorganismos resistentes y el 21% por fracaso del antibiótico previo. En los pacientes tratados previamente con vancomicina para infecciones estafilocócicas o estreptocócicas, el porcentaje de fracaso terapéutico fue del 25% (4/16). El 85% de los pacientes tratados con daptomicina recibió otros antibióticos de forma concomitante, especialmente carbapenemas o cefepima. La dosis media de daptomicina fue de 6 mg/kg (entre 3 y 8 mg/kg) y no fue diferente según el agente infeccioso causal o el tipo de infección. Se administró cada 24 h en el 92% de los pacientes y en el resto cada 48 h, especialmente en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. La duración media del trata-

miento con daptomicina fue de 13 días (entre 1 y 86 días). Globalmente, el porcentaje de éxito con daptomicina fue alto, con un 90% de curación o mejoría al final del tratamiento entre los pacientes evaluados, independientemente del grado de neutropenia o del microorganismo causante de la infección. El éxito terapeútico se demostró en los 13 pacientes con fracaso previo a otros antibióticos, incluidos los 9 tratados con vancomicina. Los pacientes que recibieron parte del tratamiento con daptomicina en régimen domiciliario también mostraron buenos resultados (14/14). Un 29% de los pacientes desarrolló efectos adversos, aunque únicamente un 6% (5 pacientes) estuvo posiblemente relacionado con la daptomicina. Un caso de colitis por *Clostridium difficile* de grado moderado se resolvió mediante tratamiento con metronidazol. Ninguno de los pacientes tuvo que interrumpir el tratamiento con daptomicina por presencia de alguno de los efectos adversos relacionados. Tampoco ninguna de las 11 defunciones (8 durante el tratamiento) se consideró relacionada con un efecto adverso del tratamiento con daptomicina. Cabe resaltar que un alto porcentaje de los fallecidos recibió la daptomicina en unidades de cuidados intensivos (UCI) y padecía infecciones por enterococos. Este estudio posee varias limitaciones inherentes a su diseño no comparativo y especialmente a su naturaleza retrospectiva, que podría dar lugar a varios sesgos de selección. Por ejemplo, no se aportan datos acerca del tipo de neoplasia (hematológica o tumor sólido) o respecto a la duración de la neutropenia, determinantes para evaluar la respuesta terapéutica de forma más precisa. Tampoco se dispone de un seguimiento a medio o largo plazo para evaluar la posibilidad de recidivas o recurrencias, así como de efectos adversos diferidos en el tiempo. Sin embargo, permite conocer el comportamiento del fármaco en el entorno de infecciones más invasivas y más graves, dado el alto porcentaje de formas bacteriémicas en pacientes con neutropenia severa y de fracaso de tratamientos previos. Una potencial ventaja adicional de daptomicina, en pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo, es la posibilidad de administrarse de forma ambulatoria gracias a su empleo en dosis única diaria, corto tiempo de perfusión (durante 30 min o incluso en bolo) y buena tolerancia.

Otro estudio reciente ha evaluado la eficacia y la seguridad de la daptomicina en el tratamiento de las bacteriemias relacionadas con catéter vascular por bacterias grampositivas en pacientes con cáncer[66]. El estudio incluyó prospectivamente a 40 pacientes en el período comprendido entre junio de 2006 y marzo de 2008, para ser tratados con daptomicina a dosis de 6 mg/kg/día hasta un máximo de 4 semanas. Los microorganismos incluidos fueron *S. aureus*, ECN, estreptococos alfahemolíticos, enterococos, *Corynebacterium* spp. y *Bacillus* spp. El grupo control lo constituyeron 40 pacientes tratados con vancomicina que fueron identificados retrospectivamente y emparejados según la enfermedad subyacente, el microorganismo y el estado de la neutropenia. Un número mayor de pacientes en el grupo de daptomicina (76%) consiguió la resolución de los síntomas a las 48 h (vancomicina, 53%). Igualmente, en el grupo de daptomicina se consiguió un mayor porcentaje de erradicación microbiológica a las 48 h respecto al grupo control de vancomicina (el 78 frente al 34%; $p < 0,001$). En conjunto, la tasa global de respuesta fue significativamente mejor en el grupo de daptomicina en comparación con el grupo histórico tratado con vancomicina (el 68 frente al 32%; $p = 0,003$). Todos los aislados de microorganismos grampositivos disponibles en el grupo de daptomicina (22 pacientes) fueron sensibles al antibiótico. En el momento basal, todos los microorganismos del grupo de vancomicina y la mayoría del grupo de daptomicina fueron sensibles a la vancomicina, con una CMI ≤ 2 mg/l, aunque predominaba una CMI entre 1 y 2 mg/l. Los 2 grupos tuvieron valores de aclaramiento de creatinina similares en el momento basal y al final del tratamiento. No obstante, la nefrotoxicidad apreciada fue casi 3 veces inferior en el grupo de daptomicina (el 8 frente al 23%). Sólo un paciente en el grupo de daptomicina experimentó una elevación significativa en los valores de CPK que precisaron la interrupción del antibiótico. Hubo 3 recidivas en el grupo tratado con daptomicina, aunque se relacionaron bien con la presencia de un catéter vascular sin retirar o con el diagnóstico de tromboflebitis séptica. Las limitaciones del estudio derivan fundamentalmente de la comparación con un control histórico retrospectivo sin monitorización microbiológica (hemocultivos seriados) que documentara la resolución de la bacteriemia con fiabilidad. En consecuencia, podría existir una infraestimación o una sobrevaloración de la duración de la verdadera bacteriemia y de la tasa de recurrencia. Otra de las limitaciones del estudio es que la mayoría de los pacientes en el grupo de daptomicina había recibido antibioterapia previa en las primeras 48 h. Pese a ello, los resultados parecen avalar una respuesta clínica y microbiológica más temprana y más favorable asociada a la daptomicina, incluso con una menor tasa de nefrotoxicidad y de complicaciones tardías relacionadas con la infección.

En un último estudio retrospectivo se han evaluado los factores de riesgo asociados al fracaso terapéutico y a la mortalidad a los 30 días en pacientes hematológicos o TPH afectados de bacteriemia por ERV que fueron tratados con daptomicina o linezolid[67]. También se analizó la seguridad y la tolerabilidad de ambos antibióticos. Se evaluaron 72 pacientes tratados al menos 48 h con los fármacos estudiados como tratamiento de primera elección (60% con daptomicina). A los 30 días del primer hemocultivo positivo, el éxito terapéutico con daptomicina fue del 76,7% (similar al de linezolid). Tres pacientes presentaron elevación de las CPK, aunque en sólo un caso debió suspenderse el tratamiento al presentar síntomas de miopatía. El único factor asociado a mortalidad fue la positividad de más de un hemocultivo para ERV.

Finalmente, cabe mencionar que se ha comunicado un aumento del 3,4% en 2007 al 15,2% en 2009 de las cepas de ERV resistentes a daptomicina en un hospital de Estados Unidos dedicado al tratamiento de pacientes oncológicos. Este hecho obligaría a ser prudentes con el uso de daptomicina cuando no se disponga de datos de sensibilidad[68].

En el contexto del TOS hay menos datos publicados. Así, un receptor de trasplante hepático fue tratado con éxito de una endocarditis infecciosa por SARM con daptomicina a dosis de 6 mg/kg/día y cirugía valvular tras el fracaso de tratamientos previos con linezolid en primera línea y vancomicina asociada a rifampicina en segunda. El paciente no presentó efectos adversos relacionados con la administración de daptomicina[69]. La mayor experiencia en esta población fue comunicada en la Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) de 2010 por el grupo español de estudio de daptomicina en TOS[70]. En este estudio participaron 9 centros estatales. De marzo de 2008 a marzo de 2010 se recogieron de forma prospectiva las infecciones producidas por microorganismos grampositivos sensibles a daptomicina y tratadas por un período superior a 48 h en cualquier adulto (> 18 años) receptor de un TOS. Se incluyó a 43 pacientes (19 trasplantes hepáticos, 13 renales, 7 cardíacos, 2 pancreáticos, 1 pulmonar y 1 intestinal). Los microorganismos aislados fueron en el 33% ECN, en el 33% *E. faecium* sensible a vancomicina, en el 25% *S. aureus* (sólo 2 de los 11 fueron SASM) y en el 9% *E. faecalis*. El 29% de las infecciones fueron de piel y tejidos blandos (la mitad causadas por *S. aureus*), el 28% eran bacteriemias relacionadas con el catéter (principalmente debidas a ECN) y el 25,5% de localización intraabdominal (el 80% debidas a *E. faecium*). En el 44% de los casos daptomicina fue el tratamiento inicial, especialmente si la infección era debida a *E. faecium*. La dosis utilizada de daptomicina fue de 6 mg/kg/día en el 72% de los casos. En el 9% de los casos fue superior a 8 mg/kg/día. La duración media del tratamiento fue de 14,3 ± 10 días. El uso de daptomicina permitió el tratamiento ambulatorio del 14% de los episodios. No se observaron efectos adversos clínicos ni de los parámetros bioquímicos. Las cifras de creatinina, enzimas hepáticas y CPK no se modificaron de forma significativa durante todo el período de estudio. En 7 de los pacientes a los que se les administró 6 mg/kg/día que presentaban función renal normal se les

practicó un estudio farmacocinético en situación de equilibrio que mostró un pico máximo medio de 80 mg/l a la hora de perfusión (mínimo de 48 y máximo de 118), con un área bajo la curva media de 1.251 mg/l·h, datos totalmente superponibles a los comunicados previamente en estudios de registro. Un dato muy importante fue observar que no se produjeron modificaciones en los valores de tacrolimus. El éxito terapeútico se cifró en el 84%. Tres pacientes fallecieron en relación con la infección: una mediastinitis debida a *E. faecalis*, una peritonitis secundaria a *E. faecium* y una celulitis secundaria a *Staphylococcus haemolyticus*. Señalar nuevamente que se trata de un estudio con las limitaciones propias de ser observacional y no comparativo. Sin embargo, pone de manifiesto la potencial eficacia de daptomicina para el tratamiento de las infecciones producidas por cocos grampositivos y, fundamentalmente, su seguridad y su ausencia de interacciones con los fármacos inmunosupresores.

Para concluir disponemos de los datos extraídos del registro EUCORE (European Cubicin© Outcomes Registry and Experience). El número de pacientes incluidos en nuestro país en el período comprendido desde enero de 2006 hasta marzo de 2010 fue de 726. Un 6,6% (n = 48) eran pacientes inmunocomprometidos, de los que 31 (67,6%) presentaban cáncer hematológico. La infección predominante fue la bacteriemia (35%, en dos tercios asociada a catéter vascular) y el microorganismo *S. aureus* en un 46,2% (aproximadamente el 25% SARM), seguido de estafilococos coagulasa negativa (25,6%). Daptomicina sólo fue prescrita en primera línea en el 13,5% de los pacientes que no estaban ingresados en UCI. Los tratamientos indicados con anterioridad fueron linezolid (27%), teicoplanina (25%) y meropenem (23%), entre otros. El motivo del cambio a daptomicina fue en un 33% por fracaso terapéutico, el 19% por toxicidad y el 17% por aislamiento de cocos grampositivos. El tratamiento se consideró un éxito en el 83,6% de los pacientes ingresados fuera de UCI y en el 63,6% de los ingresados en UCI. No se observaron alteraciones en las cifras de creatinina ni de CPK que obligaran a suspender el tratamiento. Una vez más, aunque en este estudio de registro europeo con datos nacionales la daptomicina obtuvo unos resultados favorables en eficacia y seguridad en el tratamiento de infecciones graves por grampositivos en pacientes neoplásicos, con o sin neutropenia, y diferentes tipos de infecciones, no se pueden extraer conclusiones definitivas dado el número limitado de pacientes y la falta de descripción de la duración y grado de la neutropenia.

En resumen, daptomicina es un antibiótico valioso por sus buenos resultados en este grupo de pacientes inmunocomprometidos por su actividad bactericida rápida de amplio espectro frente a grampositivos, su cómoda posología, su fácil ajuste en caso de aclaramiento de creatinina < 30 ml/h, y el escaso número de efectos secundarios, particularmente nefrotoxicidad, y de interacciones farmacológicas que ocasiona. Daptomicina se ajusta muy bien al perfil de pacientes que pueden ser tratados de forma ambulatoria por su administración única diaria, corto tiempo de perfusión y buena tolerancia. No obstante, por las limitaciones ya conocidas, daptomicina no debería emplearse en pacientes con neumonía o infiltrados pulmonares en el contexto de bacteriemia u otros focos de infección asociados, hecho que ocurre en hasta un 40% de los pacientes neutropénicos con una infección clínicamente documentada. En tales pacientes debería considerarse el empleo de otros antibióticos frente a grampositivos. La dosis más apropiada en los enfermos inmunodeprimidos dependerá, en parte, del síndrome infeccioso, de la gravedad de la sepsis y del grado o profundidad de la neutropenia. Es posible que, en muchos pacientes, deba escalarse hasta 8-10 mg/kg en el inicio del tratamiento en busca de una mayor eficacia sin incrementar los efectos adversos asociados.

Financiación

Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), cofinanciado por European Development Regional Fund "A way to achieve Europe" ERDF, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Conflicto de intereses

Los autores han recibido honorarios de Novartis por ponencias.

Bibliografía

1. Cervera C, Moreno A. Infección bacteriana. En: Aguado JM, Fotún J, Gavalda J, Pahissa A, Torre-Cisneros J, editores. Infeciones en pacientes trasplantados. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2009.
2. Snyder JJ, Israni AK, Peng Y, Zhang L, Simon TA, Kasiske BL. Rates of first infection following kidney transplant in the United States. Kidney Int. 2009;75:317-26.
3. Kim YJ, Kim SI, Wie SH, Kim YR, Hur JA, Choi JY, et al. Infectious complications in living-donor liver transplant recipients: a 9-year single center experience. Transpl Infect Dis. 2008;10:316-24.
4. Gavaldà J, Román A. Infección en el trasplante de pulmón. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:639-50.
5. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with haematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis. 2003;36:1103-10.
6. Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Kato R, et al. Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 patients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-and conventional-intensity conditioning regimens. Transpl Infect Dis. 2008;10: 252-9.
7. Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, De la Cámara R, Jarque I, et al. Bloodstrem infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. Am J Transplant. 2007;7:2579-86.
8. Cervera C, Moreno A. Infecciones en el paciente con trasplante renal y pancreático. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:345-55.
9. Fernández-Sabé N, Cervera C, López-Medrano F, Llano M, Sáez E, Len O, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of listeriosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. Clin Infect Dis. 2009;49:1153-9.
10. Aguado JM, García-Reyne A, Lumbreras C. Infecciones en los pacientes trasplantados de hígado. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:401-10.
11. San-Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortún J, Len O, Muñoz P, et al. Selective intestinal decontamination with fluoroquinolones for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. Liver Transpl. 2011;17:896-904.
12. Aguilar-Guisado M, Gavaldà J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the Resitra Cohort: a multicenter prospective study. Am J Transplant. 2007;7:1989-96.
13. Torre-Cisneros J, Herrero C, Cañas E, Reguera JM, De la Mata M, Gómez-Bravo MA. Bacteremia after liver transplantation in the SAEI cohort: high mortality related with *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21:385-8.
14. Garzoni C; and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Multiply resistant gram-positive bacteria methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, VISA, VRSA) in solid organ transplant recipients. Am J Tansplant. 2009;9 Suppl 4:S41-9.
15. Santoro-Lopes G, De Gouvea EF, Monteiro RC, Branco RC, Rocco JR, Halpern M, et al. Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after liver transplantation. Liver Transpl. 2005;11:203-9.
16. Singh N, Squier C, Wannstedt C, Keyes L, Wagener MM, Cacciarelli TV. Impact of an aggressive infection control strategy on endemic *Staphylococcus aureus* infection in liver transplant recipients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27:122-6.
17. Singh N, Paterson DL, Chang FY, Gayowski T, Squier C, Wagener MM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. Clin Infect Dis. 2000;30:322-7.
18. Bert F, Galdbart JO, Zarrouk V, Le Mée J, Durand F, Mentré F, et al. Association between nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and infection in liver transplant recipients. Clin Infect Dis. 2000;31:1295-9.
19. Desai D, Desai N, Nightingale P, Elliott T, Neuberger J. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is associated with an increased risk of infection after liver transplantation. Liver Transpl. 2003;9:754-9.
20. Russell DL, Flood A, Zaroda TE, Acosta C, Riley MM, Busuttil RW, et al. Outcomes of colonization with MRSA and VRE among liver transplant candidates and recipients. Am J Transplant. 2008;8:1737-43.
21. Adeyemi OA, Qi C, Zembower TR, Ison MG, Grant TH, Hartigan BJ, et al. Invasive infections with community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after kidney transplantation. J Clin Microbiol. 2008;46:2809-13.
22. Obed A, Schnitzbauer AA, Bein T, Lehn N, Linde HJ, Schlitt HJ. Fatal pneumonia caused by Panton-Valentine Leucocidine-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (PVL-MRSA) transmitted from a healthy donor in living-donor liver transplantation. Transplantation. 2006;81:121-4.
23. Bert F, Clarissou J, Durand F, Delefosse D, Chauvet C, Lefebrve P, et al. Prevalence, molecular epidemiology, and clinical significance of heterogeneous glycopeptides intermediate *Staphylococcus aureus* in liver transplant recipients. J Clin Microbiol. 2003;41:5147-52.
24. McNeil SA, Malani PN, Chenoweth CE, Fontana RJ, Magee JC, Punch JD, et al. Vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in liver transplant candidates and recipients: a prospective surveillance study. Clin Infect Dis. 2006;42:195-203.

25. Muñoz P; and the AST Infectious Diseases Community Practice. Multiply resistant gram-positive bacteria: vancomycin.resistant *Enterococcus* in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2009;9 Suppl 4:S50-6.
26. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalà J, Grañena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15:291-6.
27. Cordonnier C, Buzin A, Leverger G, Herbrecht R, Hunnault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis. 2003;36:149-58.
28. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis. 2004;39:S25-31.
29. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. Clin Infect Dis. 1992;14:1201-7.
30. Prabhuv RM, Piper KE, Litzow MR, Steckelberg JM, Patel R. Emergence of quinolone resistance among viridans group streptococci isolated from the oropharynx of neutropenic peripheral blood stem cell transplant patients receiving quinolone antimicrobial prophylaxis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:832-8.
31. Chen CY, Tsay W, Tang JL, Tien HF, Chen YC, Chang SC, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. Epidemiol Infect. 2010;138:1044-51.
32. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. Clin Infect Dis. 2001;33:947-53.
33. Engelhard D, Elishoov H, Strauss N, Naparstek E, Nagler A, Simhon A, et al. Nosocomial coagulase-negative staphylococcal infections in bone marrow transplantation recipients with central vein catheter. A 5-year prospective study. Transplantation. 1996;61:430-4.
34. Costa SF, Barone AA, Miceli MH, Van der Heijden IM, Soares RE, Levin AS, et al. Colonization and molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in cancer patients: a pilot study. Am J Infect Control. 2006;34:36-40.
35. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. Clin Infect Dis. 2002;34:1524-9.
36. Marron A, Carratalà J, González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Serious complications of bacteremia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2000;31:1126-30.
37. Carratalà J, Alcaide F, Fernández-Sevilla A, Corbella X, Liñares J, Gudiol F. Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: increase among neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 1995;20:1169-73.
38. Marron A, Carratalà J, Alcaide F, Fernández-Sevilla A, Gudiol F. High rates of resistance to cephalosporins among viridans-group streptococci causing bacteraemia in neutropenic cancer patients. J Antimicrob Chemother. 2001;47:87-91.
39. Huang WT, Chang LY, Hsueh PR, Lu CY, Shao PL, Huang FY, et al. Clinical features and complications of viridans streptococci bloodstream infection in pediatric hemato-oncology patients. J Microbiol Immunol Infect. 2007;40:349-54.
40. Montecalvo MA, Horowitz H, Gedris C, Carbonaro C, Tenover FC, Issah A, et al. Outbreak of vancomycin-, ampicillin-, and aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in an adult oncology unit. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:1363-7.
41. Marron A, Carratalà J, Ayats J, Fernández-Sevilla A, Domínguez MA, Liñares J, et al. Bacteriemia por enterococos resistentes a vancomicina en los pacientes neutropénicos con cáncer. Med Clin (Barc). 1998;111:761-4.
42. Bossaer JB, Hall PD, Garrett-Mayer E. Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) infection in high-risk febrile neutropenic patients colonized with VRE. Support Care Cancer. 2011;19:231-7.
43. González-Barca E, Carratalà J, Mykietiuk A, Fernández-Sevilla A, Gudiol F. Predisposing factors and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in neutropenic patients with cancer. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001;20:117-9.
44. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, Baiocchi P, Fabi F, Penni A, et al. Methicilli-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, and *S. aureus*. J Chemother. 2004;16:540-8.
45. Cuervo SI, Cortés JA, Sánchez R, Rodríguez JY, Silva E, Tibavizco D, et al. Risk factors for mortality caused by *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:349-54.
46. Carratalà J, Rosón B, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer. Causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. Arch Intern Med. 1998;158:868-72.
47. Carratalà J, Marron A, Fernández-Sevilla A, Liñares J, Gudiol F. Treatment of penicillin-resistant pneumococcal bacteremia in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 1997;24:148-52.
48. Van der Lelie H, Leverstein-Van Hall M, Mertens M, Van Zaanen HCT, Van Oers RHJ, Thomas BLM, et al. Corynebacterium CDC group JK *(Corynebacterium jeikeium)* sepsis in haematological patients: a report of three cases and systematic literature review. Scand J Infect Dis. 1995;27:581-4.
49. Jucglà A, Sais G, Carratalà J, Moreno A, Fernández-Sevilla A, Peyri J. A papular eruption secondary to infection with *Corynebacterium jeikeium*, with histopathological features mimicking botryomycosis. Br J Dermatol. 1995;133:801-4.
50. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Frequency of ocurrence and daptomycin susceptibility rates of gram-positive organisms causing bloodstream infections in cancer patients. J Chemother. 2008;20:570-6.
51. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). BMC Infectious Diseases. 2007;7:29.
52. Kratzer C, Rabitsch W, Hirschl AM, Graninger W, Presteri E. In vitro activity of daptomycin and tigecycline against coagulase-negative staphylococcus blood isolates from bone marrow transplant recipients. Eur J Haematol. 2007; 79:405-9.
53. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against gram-positive strains collected in European hospitals: results from 7 years of resistance surveillance (2003-2009). J Chemother. 2011;23:200-6.
54. Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. Medicine (Baltimore). 2003;82:333-9.
55. Commetta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenbergh M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis. 2003;37:382-9.
56. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid *vs* vancomycin: analylis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Chest. 2003;124:1789-97.
57. Jaksic B, Martinelli G, Pérez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2006;42:597-607.
58. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis. 2011;52:285-92.
59. Fowler VG 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.
60. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Verdianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of highdose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. Clin Infect Dis. 2009;49:177-80.
61. Mueller BA, Crompton JA, Donovan BJ, Yankalev S, Lamp KC. Safety of daptomycin in patients receiving hemodialysis. Pharmacotherapy. 2011;31:665-72.
62. Barber GR, Lauretta J, Sáez R. A febrile neutropenic patient with *Enterococcus gallinarum* sepsis treated with daptomycin and gentamicin. Pharmacotherapy. 2007;27:927-32.
63. Poutsiaka DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snydman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. J Infect. 2007;54:567-71.
64. Mergenhagen KA, Pasko MT. Daptomycin use after vancomycin-induced neutropenia in a patient with left-sided endocarditis. Ann Pharmacother. 2007;41:1531-5.
65. Rolston KV, McConnell SA, Brown J, Lamp KC. Daptomycin use in patients with cancer and neutropenia: data from a retrospective registry. Clin Adv Hematol Oncol. 2010;8:249-56.
66. Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. Int J Antimicrob Agents. 2010;62:182-6.
67. Kraft S, Mackler E, Schlickman P, Welch K, Depestel DD. Outcomes of therapy: vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematology and bone marrow transplant patients. Support Care Cancer. 2011;19:1969-74.
68. Kamboj M, Cohen N, Gilhuley K, Babady NE, Seo SK, Sepkowitz KA. Emergence of daptomycin-resistant VRE: experience of a single institution. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011;32:391-4.
69. Vernadakis S, Saner FH, Rath PM, Kaiser GM, Mathe Z, Treckmann J, et al. Successful salvage therapy with daptomycin after linezolid and vancomycin failure in a liver transplant recipient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Transpl Infect Dis. 2009;1:346-8.
70. Len O, Gavaldà J, Cervera C, Montejo M, Arnaiz A, Fernández-Sabé N, et al. Daptomycin in the treatment of Gram-positive cocci in solid organ transplantation. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Boston. September 12-15, 2010. Abstract A1-045.