



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Daptomicina en el tratamiento antimicrobiano parenteral ambulatorio

Carlos Cervera<sup>a,\*</sup> y Carlos A. Mestres<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínic de Barcelona-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Daptomicina  
Tratamiento antibiótico parenteral a domicilio (TADE)  
Hospitalización a domicilio  
Bacterias grampositivas  
Bacteriemia  
Endocarditis  
Infección de piel y tejidos blandos  
Infección osteoarticular

Daptomicina es un lipopéptido cíclico con una actividad rápidamente bactericida frente a bacterias gram-positivas. Su farmacocinética permite administrarla una vez al día en forma de bolo intravenoso (incluyendo bolo rápido de 2 min). Ello, unido a su excelente perfil de seguridad, la convierte en un fármaco de primera línea para su uso como tratamiento antibiótico parenteral a domicilio (TADE). La mayor evidencia de daptomicina en TADE la encontramos en infección de piel y tejidos blandos, complicada o no, e infección osteoarticular por bacterias gram-positivas. Para el resto de indicaciones, el uso de daptomicina en TADE deberá ser evaluado de forma individualizada. Los datos del EUCORE español reflejan el uso de daptomicina en nuestro país, con un alto índice de éxito terapéutico, tanto en el paciente hospitalizado como en los pacientes que reciben el fármaco en régimen de hospitalización a domicilio.

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

### Daptomycin in outpatient antimicrobial parenteral therapy

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Daptomycin  
Outpatient antimicrobial parenteral therapy  
Home hospitalization  
Gram-positive bacteria  
Bacteremia  
Endocarditis  
Skin and soft tissue infection  
Osteoarticular infection

Daptomycin is a cyclic lipopeptide with a rapid bactericidal effect against Gram-positive bacteria. The pharmacokinetic properties of this drug allow once-daily intravenous infusion as the best posology (including a 2-minute bolus). Because of its ease of administration and excellent safety profile, daptomycin is a first-line agent for use as outpatient antimicrobial parenteral therapy (OPAT). The best evidence supporting this indication exists for the treatment of complicated and uncomplicated skin and soft tissue infections, as well as osteoarticular infections caused by Gram-positive bacteria. For the remaining indications, the use of daptomycin as OPAT should be analyzed in each patient. Information from the EUCORE Registry in Spain indicates that daptomycin has high rates of treatment success in both hospitalized patient and in those included in OPAT programs.

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

### Introducción

Definimos tratamiento antimicrobiano parenteral domiciliario (TADE) como el procedimiento terapéutico que consiste en la administración, en días diferentes, de 2 o más dosis de antimicrobiano por vía intravenosa (i.v.), intramuscular o subcutánea a pacientes no ingresados<sup>1,2</sup>. El TADE presenta una serie de ventajas respecto a la hospitalización convencional, que pueden resumirse en: menor gasto económico derivado de la estancia hospitalaria, reducción en la incidencia de infección nosocomial y ganancia en calidad de vida para el paciente y su familia<sup>1</sup>. Los pacientes que más se benefician de

esta modalidad de tratamiento son los que presentan infecciones con estabilidad clínica que requieren tratamiento antibiótico prolongado, como la osteomielitis y la endocarditis. En la presente revisión analizaremos el papel de daptomicina en el tratamiento de pacientes en régimen de hospitalización a domicilio.

### Características de daptomicina para el uso en tratamiento antibiótico parenteral a domicilio

Los antibióticos ideales para ser usados en TADE deben cumplir una serie de características, que se pueden resumir en: espectro antimicrobiano adecuado, carencia de efectos adversos importantes, farmacocinética apropiada (idealmente, administración única diaria con el menor tiempo de perfusión posible) y máxima estabilidad de la solución reconstituida cuando se deba administrar más de una do-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccervera@clinic.ub.es (C. Cervera).

sis diaria del antimicrobiano y que, por tanto, requiera el uso de bombas de perfusión portátiles.

Daptomicina es un lipopéptido cíclico con una actividad rápidamente bactericida frente a bacterias grampositivas derivado de la fermentación de *Streptomyces roseosporus* y perteneciente a una nueva familia de antibióticos glucolipopéptidos cíclicos. La molécula de daptomicina consta de un lipopéptido cíclico con un núcleo hidrofílico y un tallo hidrofóbico. El tallo hidrofóbico se une irreversiblemente a la membrana celular de las bacterias grampositivas mediante un proceso dependiente del calcio induciendo una rápida despolarización de la membrana celular al permitir el flujo de potasio. Este mecanismo de acción permite una actividad bactericida rápida sobre las bacterias grampositivas sin producir lisis celular<sup>3,4</sup>. El espectro antibacteriano de daptomicina sobre bacterias grampositivas incluye actividad bactericida frente a *Staphylococcus aureus* (sensible o resistente a meticilina), enterococos (sensibles o resistentes a vancomicina), estafilococos plasmocoagulasa negativa y otros. Con respecto a los efectos adversos, en los ensayos clínicos más importantes daptomicina fue bien tolerada, con una incidencia de efectos adversos similar al de los antibióticos comparadores<sup>5,6</sup>. Los efectos adversos más frecuentes fueron alteraciones gastrointestinales, molestias en el punto de inyección y cefalea. El efecto adverso más relevante de daptomicina es la elevación de las cifras séricas de creatinina (CK), la mayor parte de las veces asintomática. En el estudio de Fowler et al<sup>6</sup> se produjo elevación de la CK en el 6,7% de los pacientes que recibieron daptomicina, frente a menos del 1% en el fármaco comparador, lo que derivó en la suspensión del tratamiento en 3 (2,5%) de 120 pacientes. Cuando daptomicina se usa a dosis superiores a 6 mg/kg, la incidencia de incremento de CK puede ser mayor. Un estudio mostró que daptomicina a dosis de 10 mg/kg/día durante 4 días para el tratamiento de infección complicada de piel y tejidos blandos (IPTB) produjo elevación de la CK en 4 de 48 pacientes (8,3%), de los que 3 tuvieron elevación de la CK con cifras superiores a 500 U/l acompañada de sintomatología clínica<sup>7</sup>. Otro estudio evaluó la seguridad de daptomicina a dosis de 8 mg/kg/día durante una mediana de 25 días (rango, 14-82 días) para el tratamiento de diversas infecciones por bacterias grampositivas, observándose que la toxicidad muscular de grado III (elevación de la CK 10 veces por encima del límite superior de la normalidad) sintomática apareció en 3 de 61 pacientes (5%), siempre a partir del día 24 de tratamiento, resolviéndose en todos los casos al suspender el tratamiento<sup>8</sup>. Con todos los datos mencionados, en los pacientes incluidos en TADE con daptomicina es recomendable monitorizar las cifras de CK (como mínimo una vez a la semana) y suspender el tratamiento en el caso en que se detecten elevaciones de la CK relevantes. La mayoría de pacientes, sin embargo, responderán bien a la finalización del tratamiento con normalización analítica.

Los análisis *in vitro* e *in vivo* demuestran que la eficacia de daptomicina es dependiente de la concentración, con un tiempo de semivida prolongado (8 h) y un efecto postantibiótico de hasta 6,8 h<sup>9</sup>, lo que deriva en que la administración única diaria sea la posología recomendada. Además, la administración única diaria presenta una cinética lineal, con nula acumulación de dosis<sup>10</sup>, lo que mejora mucho su perfil de seguridad. Daptomicina circula en plasma con una fijación proteica del 90-93% sin metabolitos circulantes en plasma<sup>11</sup>. La eliminación del fármaco se produce mayoritariamente a niveles renal y biliar<sup>11</sup> y no se han observado interacciones con el CYP450<sup>11</sup>.

Daptomicina puede administrarse en forma de bolo *i.v.* rápido (2 min de duración). Un estudio que agrupó 2 ensayos clínicos en voluntarios sanos demostró que daptomicina administrada en bolo de 2 min mantiene una farmacocinética lineal equivalente y una incidencia de efectos adversos similar a daptomicina administrada mediante bomba de perfusión durante 30 min<sup>12</sup>. Para su uso en TADE, daptomicina se debe administrar siempre en forma de bolo.

## **Papel de daptomicina en el tratamiento de infecciones en hospitalización a domicilio**

### *Infección de piel y tejidos blandos*

Daptomicina está aprobada para el tratamiento de la infección complicada o no de piel y tejidos blandos a una dosis de 4 mg/kg/día. El ensayo clínico con el que se otorgó dicha indicación mostró que daptomicina a dicha dosis es no inferior al antibiótico comparador (penicilina resistente a penicilinasas o vancomicina) en infección complicada de piel y tejidos blandos y, además, mostró que la duración del tratamiento fue inferior en los pacientes tratados con daptomicina<sup>5</sup>.

La hospitalización a domicilio es eficaz y segura para el tratamiento de los pacientes con IPTB, y una alternativa a la hospitalización convencional. La IPTB representó el quinto diagnóstico de ingreso de pacientes para TADE en el Hospital Clínic de Barcelona (1997-2002)<sup>13</sup>. Un estudio en Reino Unido mostró que la IPTB representó la primera causa de inclusión en el programa de hospitalización a domicilio<sup>14</sup>. Antes de la incorporación de daptomicina en el arsenal terapéutico, la mayoría de IPTB en hospitalización a domicilio se trataban con ceftriaxona o teicoplanina. En un estudio que analizó 963 pacientes con IPTB tratados en régimen de hospitalización a domicilio, sólo un 6% de los pacientes requirió reingreso hospitalario<sup>15</sup>. Los factores independientes asociados a fracaso de esta estrategia fueron el sexo femenino, la presencia de diabetes mellitus y el uso de teicoplanina en comparación con ceftriaxona<sup>15</sup>. Además, una revisión de los ensayos clínicos que compararon daptomicina con vancomicina o teicoplanina en infección complicada de piel y tejidos blandos mostró mayor eficacia clínica con daptomicina, especialmente en pacientes con edad superior o igual a 65 años, y un mejor perfil de seguridad<sup>16</sup>. Por este motivo parece razonable buscar una alternativa a los glucopéptidos para el TADE de pacientes con IPTB por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), siendo daptomicina un fármaco con potencial atractivo en esta situación.

Un caso especial de infección complicada de piel y tejidos blandos es el pie diabético. En muchas ocasiones a la infección de partes blandas se le suma la presencia de osteomielitis, lo que requiere realizar tratamiento antibiótico prolongado (durante 6-8 semanas). Dependiendo de las series, hasta un 15-30% de pacientes con pie diabético presenta infección por SARM<sup>17</sup>. Daptomicina administrada en régimen de hospitalización a domicilio puede ser de utilidad en este subgrupo de pacientes, permitiendo tratamientos prolongados.

Un estudio que resume las características del uso de daptomicina en pacientes en régimen ambulatorio en un único centro durante 1 año reunió 4 pacientes con infección complicada o no de piel y tejidos blandos (de un total de 19 pacientes tratados con daptomicina en régimen de hospitalización a domicilio)<sup>18</sup>. De ellos, en 2 se aisló SARM, en 1 *S. pyogenes* y 1 sin diagnóstico microbiológico, la duración media del TADE fue de 9,5 días y se produjo curación o mejoría clínica en todos ellos<sup>18</sup>. En Estados Unidos, la infección complicada o no de piel y tejidos blandos es el motivo de inclusión más frecuente en programas de TADE con daptomicina. Un estudio registró la inclusión de 276 pacientes con IPTB bajo TADE con daptomicina, lo que supuso un 51% del total de casos, obteniéndose unas tasas de éxito terapéutico cercanas al 97% de media (98% para infecciones no complicadas y 95,5% para infecciones complicadas)<sup>19</sup>.

### *Infección osteoarticular*

La osteomielitis y la infección articular protésica son infecciones consideradas difíciles de tratar, requiriendo la mayoría de ellas tratamiento antibiótico prolongado (entre 6 y 8 semanas) debido a que presentan elevadas tasas de recidiva. En este escenario, el TADE no sólo mejora la calidad de vida de los pacientes y repercute en un ahorro en la estancia hospitalaria (y sus complicaciones), sino que

además asegura el cumplimiento terapéutico y permite realizar tratamientos prolongados con los antibióticos más eficaces. La mayoría de las infecciones osteoarticulares (IOA) están producidas por bacterias grampositivas, predominantemente *S. aureus* en osteomielitis y artritis y estafilococo coagulasa negativo en la infección articular protésica.

La IOA representa la quinta causa en frecuencia de uso de daptomicina en España en paciente ingresado según los datos del European Cubicin Outcomes Registry and Experience (EUCORE)<sup>20</sup>, mientras que representa la segunda causa de inclusión en TADE con daptomicina<sup>19</sup>. Este incremento en el uso de daptomicina en TADE con respecto al del paciente ingresado en el hospital se debe, mayoritariamente, a que dichas infecciones requieren de antibioterapia prolongada y a la dificultad de administración de los antibióticos comparadores en TADE (principalmente cloxacilina y vancomicina).

La información referente a la eficacia de daptomicina en el tratamiento de la IOA no asociada a prótesis se basa en casos clínicos o pequeñas series de pacientes. En un estudio que incluyó 31 pacientes evaluables con artritis séptica, mayoritariamente por SARM, el 68% de los pacientes recibió al menos 1 dosis de daptomicina como TADE, con buena respuesta en el 87% de los casos<sup>21</sup>. Una revisión de la información publicada muestra que daptomicina consigue una tasa de curación del 81% de los casos con una media de tratamiento entre 45 (casos clínicos) y 37 días (series de casos)<sup>22</sup>.

Una característica relevante de daptomicina es su actividad frente a bacterias en crecimiento estacionario en el interior de biopelículas. En un estudio, daptomicina tuvo mayor actividad en biopelícula que vancomicina y linezolid e incluso que rifampicina en monoterapia<sup>23</sup>. Por otro lado, daptomicina inhibe la adherencia de *S. aureus* de una forma más eficaz en un modelo de sellado antibiótico y de prótesis vascular de poliéster que vancomicina, linezolid, gentamicina y ceftriaxona<sup>24</sup>. Esta característica hace de daptomicina un fármaco con un adecuado perfil para el tratamiento de la infección articular protésica, generalmente en combinación con rifampicina<sup>25</sup>. A pesar del buen perfil de daptomicina para el tratamiento de la infección articular protésica, no se dispone prácticamente de información clínica publicada acerca de su eficacia y menos en pacientes tratados en régimen de hospitalización a domicilio. Por dicho motivo, la selección de los pacientes candidatos debe ser minuciosamente analizada y es necesario disponer de más información para recomendar el tratamiento con daptomicina como TADE en este tipo de pacientes.

#### Bacteriemia y endocarditis infecciosa

Daptomicina está aprobada para el tratamiento de la bacteriemia complicada o no por *S. aureus* y la endocarditis derecha por *S. aureus* a dosis de 6 mg/kg/día. Los datos con mayor evidencia acerca de la eficacia de daptomicina para el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* provienen del ensayo clínico de Fowler et al<sup>6,26</sup>, que comparó este antibiótico con el tratamiento estándar. Daptomicina fue no inferior al comparador en el tratamiento de la bacteriemia complicada o no y la endocarditis derecha por *S. aureus*.

La bacteriemia, complicada o no, representó una tercera parte de los motivos de inclusión en TADE en un amplio estudio<sup>19</sup>. El paciente prototipo que más se beneficia de daptomicina en TADE para la bacteriemia es la bacteriemia por *S. aureus* de adquisición nosocomial y de origen del catéter con estabilidad clínica y hemodinámica. Este grupo de pacientes requiere el uso de un tratamiento antibiótico bactericida durante 2 semanas, por lo que daptomicina en régimen de hospitalización a domicilio puede permitir un alta hospitalaria precoz. El TADE con daptomicina para la bacteriemia por otras bacterias grampositivas como enterococo, estreptococos del grupo *viridans* o estafilococo coagulasa negativo, no dispone de suficiente evidencia clínica para ser recomendado, pero puede ser evaluado en ciertos casos.

La endocarditis infecciosa es una patología que requiere la administración de tratamiento antibiótico i.v. durante períodos prolonga-

**Tabla 1**

Criterios de inclusión de pacientes con endocarditis infecciosa en un programa de hospitalización a domicilio

Criterios de inclusión
<i>Criterios logísticos</i>
Consentimiento del paciente y su familia
Autonomía o soporte familiar
Residencia en el área metropolitana del hospital
Contacto telefónico
Ausencia de abuso de drogas por vía i.v.
<i>Criterios según el tipo y evolución de la endocarditis</i>
Endocarditis de válvula nativa por EGV, <i>S. bovis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus</i> spp., estafilococos coagulasa-negativo o HACEK
Endocarditis protésica tardía
Control de la infección: hemocultivos negativos (3 días) y apirexia (7 días)
Estabilidad hemodinámica y electrofisiológica
Ausencia de anomalías cardíacas (regurgitación valvular grave, absceso paravalvular por ecocardiografía)
Ausencia de anomalías extracardíacas
Un mínimo de 7 días de tratamiento hospitalario

EGV: estreptococo del grupo *viridans*; HACEK: *Haemophilus* spp., *Actinobacillus* spp., *Cardiobacterium* spp., *Eikenella* spp. y *Kingella* spp.; i.v.: vía intravenosa. Adaptada de Cervera et al<sup>27</sup>.

dos que oscilan entre 2 y 6 semanas, aunque en ocasiones el tratamiento se puede prolongar. En este escenario, la hospitalización domiciliaria puede ahorrar muchos días de hospitalización, ayudando a prevenir complicaciones del ingreso y mejorar la calidad de vida del paciente. En pacientes adecuadamente seleccionados, el TADE es eficaz y seguro para el tratamiento de la endocarditis infecciosa<sup>27-35</sup>. En la tabla 1 se muestra una propuesta de criterios de selección para la inclusión de pacientes con endocarditis en programas de hospitalización a domicilio. Aunque por ficha técnica daptomicina sólo está autorizada para el tratamiento de endocarditis derecha por *S. aureus*, su uso puede ser de utilidad en pacientes muy seleccionados<sup>36</sup>, especialmente en el escenario de hospitalización a domicilio.

Aunque se ha sugerido que en pacientes usuarios activos de drogas por vía i.v. el TADE es eficaz y seguro<sup>37</sup>, se debe considerar el abuso de drogas por vía i.v. como una contraindicación para el TADE. Así pues, la mayoría de las endocarditis derechas por *S. aureus* (la mayoría ocurre en pacientes con abuso de drogas por vía i.v. y la endocarditis supuso el 43% de las patologías en las que se administró TADE en el anterior estudio<sup>37</sup>) quedarían razonablemente excluidas para su inclusión en programas de hospitalización a domicilio. Los pacientes con endocarditis derecha por *S. aureus* que no presenten abuso de drogas por vía i.v. pueden beneficiarse del TADE. Con respecto a la endocarditis izquierda por *S. aureus*, de 18 casos incluidos en el ensayo clínico de Fowler<sup>6</sup>, 5 en la rama de daptomicina y 4 en la rama de comparador fueron endocarditis por SARM. Mientras que el tratamiento fue eficaz en 1 caso de la rama de daptomicina y 2 en la rama del comparador, ningún caso de endocarditis izquierda por SARM se curó con tratamiento antibiótico. Los resultados del Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE) aportan resultados más positivos, con un índice de éxito del 60% en endocarditis izquierda por SARM, del 75% en endocarditis izquierda por SASM y del 63% en endocarditis derecha por SARM<sup>38</sup>. Para finalizar, el uso de glucopéptidos en TADE es complejo y son fármacos que, en general, tienen un perfil de seguridad peor que otros antibióticos, especialmente la vancomicina. Un estudio que analizó un total de 73 pacientes con endocarditis tratadas en régimen de hospitalización a domicilio mostró que el uso de glucopéptidos se asoció a una tasa de reingresos por complicaciones 4,5 veces superior al resto de antibióticos<sup>27</sup>. Por ello,

la selección de pacientes con endocarditis por *S. aureus* para TADE debe ser cuidadosa, evaluando cada alternativa terapéutica de forma individualizada y mesurando el beneficio terapéutico con su potencial riesgo de toxicidad.

El papel de daptomicina en el tratamiento de la endocarditis estreptocócica y enterocócica en regímenes de hospitalización a domicilio no está respaldado por estudios clínicos y su uso debe valorarse individualmente. La aparición de un nuevo mecanismo de resistencia de enterococo a daptomicina induce a extremar el cuidado a la hora de incluir a pacientes con endocarditis enterocócica en TADE con daptomicina<sup>39</sup>.

Los datos disponibles acerca de la eficacia de daptomicina en el tratamiento de la endocarditis por estafilococos coagulasa negativa se limitan a escasos artículos. En un modelo experimental de endocarditis por *S. epidermidis* resistente a meticilina, daptomicina a dosis equivalentes a 6 y 10 mg/kg/día en humanos esterilizó más vegetaciones que vancomicina<sup>40</sup>, por lo que existen evidencias de su eficacia en el animal de experimentación. El registro EUCORE incluyó 76 pacientes con endocarditis por estafilococo coagulasa negativa (44 *S. epidermidis*), siendo el tratamiento eficaz en más del 84% de los casos<sup>41</sup>. El uso de daptomicina para el tratamiento de la endocarditis por estafilococo coagulasa negativo en régimen de hospitalización a domicilio es probablemente seguro para la consolidación del tratamiento en endocarditis protésicas y del cable de marcapasos una vez retirado el material extraño. En el resto de supuestos, la indicación de esta modalidad de tratamiento debe valorarse individualmente.

#### Otras infecciones

Dado que daptomicina se inactiva por la presencia del surfactante pulmonar, este antibiótico no debe usarse para el tratamiento de la neumonía o cuando exista infección pulmonar concomitante. Hay que matizar que las embolias pulmonares secundarias a endocarditis derecha por *S. aureus* responden bien al tratamiento con daptomicina<sup>6,42</sup>.

Daptomicina puede ser una opción terapéutica en el tratamiento de la infección urinaria causada por enterococo resistente a la vancomicina<sup>43</sup>. Los pacientes estables con infección urinaria por dicha bacteria podrían beneficiarse de una consolidación de tratamiento en régimen de hospitalización a domicilio.

Daptomicina ha sido evaluada con éxito para el tratamiento de meningitis por grampositivos resistentes<sup>44,45</sup>. A pesar de ello, la información está basada en casos clínicos puntuales y, en la mayoría de ocasiones, la gravedad de dichos procesos contraindica la inclusión de dichos pacientes en TADE.

#### Experiencia con daptomicina en tratamiento antimicrobiano parenteral domiciliario. Registro EUCORE español

El registro EUCORE es un registro de los pacientes que han recibido daptomicina en el ámbito europeo. En España<sup>20</sup>, en el período comprendido entre enero de 2006 y marzo de 2010 se registró un total de 726 pacientes tratados con daptomicina, de los que 25 recibieron tratamiento en régimen de hospitalización a domicilio (tabla 2, datos no publicados). Los diagnósticos que motivaron el uso de daptomicina en TADE fueron IPTB en 9, IOA en 5, infección protésica (intravascular u ortopédica) en 4, bacteriemia en 3, endocarditis infecciosa en 2 y otras infecciones en 2 pacientes. Los datos microbiológicos correspondieron a *S. aureus* en 12 aislamientos (de los que 2 eran resistentes a meticilina), 5 estafilococo coagulasa negativo, 3 *Enterococcus faecalis*, 3 estreptococos del grupo *viridans* y 2 *Corynebacterium* spp. La dosis administrada de daptomicina fue de 4 mg/kg en 12 pacientes, 6 mg/kg en 12 y más de 6 mg/kg en 1 paciente, con una duración mediana del tratamiento de 14 días. No se observaron efectos adversos relevantes. En ningún paciente se produjo deterioro de la función renal ni se detectó elevación de las cifras de CK en sangre. Los datos globales de eficacia fueron de curación o me-

**Tabla 2**

Resultados de los pacientes incluidos en el registro EUCORE en TADE con daptomicina en España (datos no publicados)

Sexo masculino	18 (72%)
Edad media (DE)	65,3 (14,7)
Pacientes en hemodiálisis	3 (12%)
Neutropenia en la inclusión	2 (8%)
Pacientes con cáncer	6 (24%)
Pacientes con CrCl inicial < 50 ml/min	8 (33%)
Diagnósticos	
Infección de piel y tejidos blandos	9 (36%)
Osteoarticular	5 (20%)
Infección de dispositivos protésicos	4 (16%)
Bacteriemia	3 (12%)
Endocarditis	2 (8%)
Otros	2 (8%)
Aislamientos microbiológicos	
<i>S. aureus</i>	12 (48%)
Estafilococo coagulasa negativo	5 (20%)
<i>E. faecalis</i>	3 (12%)
Estreptococo grupo <i>viridans</i>	3 (12%)
<i>Corynebacterium</i> spp.	2 (8%)
Dosis de daptomicina	
4 mg/kg	12 (48%)
6 mg/kg	12 (48%)
> 6 mg/kg	1 (2%)
Mediana de duración del tratamiento	14 días
Evolución de los pacientes	
Curación/mejoría	22 (88%)
Fracaso	2 (8%)
No evaluable	1 (4%)

CrCl: aclaramiento de creatinina; DE: desviación estándar.

oría en 22 pacientes, en 2 hubo fracaso de tratamiento y 1 paciente fue no evaluable.

#### Conclusiones

Un óptimo perfil farmacocinético (administración única diaria, incluyendo la administración en forma de bolo de 2 min de duración), combinado con potente y rápida acción bactericida hace de daptomicina un fármaco muy apropiado para el tratamiento de la infección por bacterias grampositivas en régimen de hospitalización a domicilio. El uso de glucopéptidos, vancomicina y teicoplanina se ha asociado a un mayor número de efectos adversos y tasa de reintegro en pacientes con infección por bacterias grampositivas que reciben TADE. La mayor evidencia de la eficacia y seguridad de daptomicina en el TADE se dispone para IPTB e IOA, patologías en las que daptomicina puede ser considerada un fármaco de primera línea. En otras patologías, como la endocarditis y la bacteriemia, el perfil de daptomicina es muy adecuado para su uso en hospitalización a domicilio, aunque se necesitan más datos para recomendar su uso.

#### Conflicto de intereses

C. Cervera declara haber recibido honorarios de Novartis por ponencias y capítulos de libros/monografías.

C.A. Mestres declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- González Ramallo VJ. Daptomycin in home hospitalization. *Med Clin (Barc)*. 2010;135 Suppl 3:48-54.
- Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1651-72.
- Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl 1:24-32.
- Oleson FB, Berman CL, Li AP. An evaluation of the P450 inhibition and induction potential of daptomycin in primary human hepatocytes. *Chem Biol Interact*. 2004;150:137-47.
- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1673-81.
- 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.
- Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackerby KJ, Knapp AG, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1455-64.
- Figuroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis*. 2009;49:177-80.
- Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:63-8.
- Oleson FB Jr, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai JJ, Tally FP. Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2948-53.
- Novartis Europharm, Ltd. Cubicin Summary of Product Characteristics. 2008.
- Chakraborty A, Roy S, Loeffler J, Chaves RL. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:151-8.
- Horcajada JP, García L, Benito N, Cervera C, Sala M, Olivera A, et al. Specialized home care for infectious disease. Experience from 1995 to 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:429-36.
- Chapman AL, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:1316-24.
- Seaton RA, Sharp E, Bezlyak V, Weir CJ. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:243-8.
- Quist SR, Fierlbeck G, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents*. En prensa. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.08.007.
- Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs* 2010; 70:1785-97
- Seaton RA, Macconnachie AA. Experience with daptomycin in an infectious diseases service over 1 year: utility in an outpatient parenteral antibiotic programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:492-7.
- Martone WJ, Lindfield KC, Katz DE. Outpatient parenteral antibiotic therapy with daptomycin: insights from a patient registry. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1183-7.
- Almirante B. Clinical experience with daptomycin use in Spain. Global findings from EU-CORE database. *Med Clin (Barc)*. 2010;135 Suppl 3:23-8.
- Forrest GN, Donovan BJ, Lamp KC, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with documented gram-positive septic arthritis. *Ann Pharmacother*. 2008;42:213-7.
- Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:202-9.
- Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1656-60.
- Edmiston CE Jr, Goheen MP, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR, et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg*. 2006;192:344-54.
- Garrigos C, Murillo O, Euba G, Verdaguier R, Tubau F, Cabellos C, et al. Efficacy of usual and high doses of daptomycin in combination with rifampin versus alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:5251-6.
- Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, Cabell C, Hoen B, Miro JM, et al. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:498-503.
- Cervera C, Del Río A, García L, Sala M, Almela M, Moreno A, et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:587-92.
- Stambouliau D, Bonvehi P, Arevalo C, Bologna R, Cassetti I, Scilingo V, et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 2:S160-3.
- Colford JM Jr, Corelli RL, Ganz JW, Guglielmo BJ, Jacobs RA. Home antibiotic therapy for streptococcal endocarditis: a call for a controlled trial. *Am J Med*. 1993;94:111-2.
- Francioli P, Etienne J, Hoigne R, Thys JP, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA*. 1992;267:264-7.
- Hummer D, Bishara J, Pitlik S. Home intravenous antibiotic therapy for patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:330-4.
- Andrews MM, Von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:203-9.
- Larioza J, Heung L, Girard A, Brown RB. Management of infective endocarditis in outpatients: clinical experience with outpatient parenteral antibiotic therapy. *South Med J*. 2009;102:575-9.
- Amodeo MR, Clulow T, Lainchbury J, Murdoch DR, Gallagher K, Dyer A, et al. Outpatient intravenous treatment for infective endocarditis: safety, effectiveness and one-year outcomes. *J Infect*. 2009;59:387-93.
- Monteiro CA, Cobbs CG. Outpatient management of infective endocarditis. *Curr Infect Dis Rep*. 2001;3:319-27.
- Cervera C, Castaneda X, Pericàs JM, Del Río A, De la María CG, Mestres C, et al. Clinical utility of daptomycin in infective endocarditis caused by Gram-positive cocci. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38:365-70.
- Ho J, Archuleta S, Sulaiman Z, Fisher D. Safe and successful treatment of intravenous drug users with a peripherally inserted central catheter in an outpatient parenteral antibiotic treatment service. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2641-4.
- Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med*. 2007;120 10 Suppl 1:S28-33.
- Arias CA, Panesso D, McGrath DM, Qin X, Mojica MF, Miller C, et al. Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *N Engl J Med*. 2011;365:892-900.
- García-de-la-María C, Marco F, Armero Y, Soy D, Moreno A, Del Río A, et al. Daptomycin is effective for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2781-6.
- Dohmen P, Guleri A, Petrosillo N, Utili R, González-Sanz V, Seaton R, et al. Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: results from European Cubicin Outcomes Registry and Experience (EUCORE) [abstract O512]. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria. April 2010.
- Gómez EO, Jafary A, Dever LL. Daptomycin and rifampin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septic pulmonary emboli in the absence of endocarditis. *Microb Drug Resist*. 2010;16:241-4.
- Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy*. 2010;30:1136-49.
- Kelesidis T, Humphries R, Ward K, Lewinski MA, Yang OO. Combination therapy with daptomycin, linezolid, and rifampin as treatment option for MRSA meningitis and bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;71:286-90.
- Le J, Bookstaver PB, Rudisill CN, Hashem MG, Iqbal R, James CL, et al. Treatment of meningitis caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: high-dose and combination daptomycin therapy. *Ann Pharmacother*. 2010;44:2001-6.