



ORIGINAL BREVE

Daptomicina a dosis altas en infección diseminada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

L. Escosa-García^{a,*}, O. Ramilo^b y A. Mejías^b

^a Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario, La Paz, Madrid, España

^b Infectious Diseases, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, Estados Unidos

Recibido el 4 de abril de 2012; aceptado el 6 de julio de 2012

Disponible en Internet el 12 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Staphylococcus aureus;
Resistencia a
meticilina;
Staphylococcus aureus resistente a
meticilina;
Vancomicina;
Daptomicina

KEYWORDS

Staphylococcus aureus;
Methicillin-
resistance;
Methicillin-resistant
Staphylococcus aureus;
Vancomycin;
Daptomycin

Resumen La infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad (SARM-AC) es un problema creciente en nuestro país. La daptomicina es un antibiótico bactericida con actividad frente al SARM-AC. Presentamos a 3 pacientes pediátricos con SARM-AC diseminado que recibieron daptomicina a dosis altas, con buena respuesta microbiológica y clínica.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

High-dose daptomycin use in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disseminated infection

Abstract Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) infections are an increasing problem in our country. Daptomycin is a bactericidal antibiotic with activity against CA-MRSA. Experience using high-dose daptomycin is reviewed in three paediatric patients with severe-disseminated CA-MRSA infection with a favourable microbiological and clinical response.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) es una bacteria grampositiva responsable fundamentalmente de infecciones de piel y partes blandas, pudiendo desencadenar cuadros invasivos de extrema gravedad. La infección por *S. aureus* resistente

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: luisescosa1983@hotmail.com
(L. Escosa-García).

a meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC) es un problema de enorme trascendencia en los EE. UU. En este país se reconoce que en el momento actual el SARM-AC es responsable de un 50-60% de todos los casos de infección estafilocócica adquiridos en la comunidad^{1,2}. En pediatría, el número de pacientes con infección grave por SARM-AC ha aumentado de forma paralela³. Presentamos 3 casos de pacientes con infección diseminada por SARM-AC atendidos en Nationwide Children's Hospital en Columbus, Ohio (EE. UU.) que recibieron daptomicina por vía intravenosa a dosis altas, con buena respuesta clínica y microbiológica.

Casos clínicos

Caso 1

Niña de 6 años sana, sin traumatismos ni erosiones cutáneas, que presenta fiebre (39 °C) de 36 h de evolución, dolor intenso en las extremidades inferiores, signos inflamatorios en el pie derecho y exantema petequeal con perfusión periférica > 3 s, que evoluciona hacia un cuadro de shock séptico. Se inicia tratamiento empírico con ceftriaxona, clindamicina, oxacilina y vancomicina (15 mg/kg/6 h). A las 48 h de hospitalización presenta celulitis, fascitis en la cadera y osteomielitis femoral derecha, precisando desbridamiento quirúrgico. Asimismo presenta insuficiencia renal aguda (IRA), neumonía y derrame pleural paraneumónico con tromboembolismo pulmonar (TEP) requiriendo anticoagulación, sin evidencia de endocarditis. En el hemocultivo al ingreso se aísla SARM-AC sensible a clindamicina (CMI \leq 0,25 μ g/ml) y vancomicina (CMI 1 μ g/ml), según puntos de corte del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Se continúa tratamiento con vancomicina y clindamicina. Sin embargo, se mantiene febril y con hemocultivos persistentemente positivos, por lo que a los 5 días de ingreso se inicia daptomicina (8 mg/kg/24 h), manteniendo tratamiento con vancomicina con buenos niveles terapéuticos. Los valores de CK permanecieron normales. A las 72 h del inicio de daptomicina, presenta hemocultivos estériles, con mejoría clínica progresiva (tabla 1).

Caso 2

Niño de 8 años sano que refiere traumatismo 4 días antes de su presentación. Aqueja dolor intenso en la pierna derecha, con dificultad para la movilización y posición espontánea en rotación externa. No presenta signos externos de inflamación ni heridas superficiales. Asocia fiebre (38,5 °C) de 72 h de evolución. En RM se evidencian absceso en tejidos blandos, miositis, osteomielitis de la cabeza femoral y artritis séptica de rodilla derecha. En hemocultivo al ingreso se aísla SARM-AC, sensible a clindamicina (CMI \leq 0,25 μ g/ml) y vancomicina (CMI 1 μ g/ml), por lo que al tratamiento con clindamicina se añade vancomicina (15 mg/kg/6 h). En las horas siguientes presenta taquicardia y taquipnea, con derrame pleural derecho, precisando asistencia respiratoria tras diagnosticarse TEP. Se descarta endocarditis. Tras 48 h de ingreso, con hemocultivos persistentemente positivos, se inicia daptomicina (8 mg/kg/24 h). Presenta buenos niveles terapéuticos de vancomicina. Al cuarto día del inicio de la daptomicina presenta hemocultivos estériles, con mejoría

progresiva del cuadro clínico. Los niveles de CK permanecieron normales durante la administración de daptomicina.

Caso 3

Niño de 12 años sano que presenta fiebre (39,5 °C) de 5 días de evolución, con dolor intenso en la rodilla izquierda y signos externos inflamatorios. Refiere traumatismo y abrasión en la rodilla 24 h antes del inicio de la fiebre. Al ingreso presenta disnea, perfusión periférica > 3 s, somnolencia e hipotensión, compatibles con un cuadro de shock séptico. Se realiza aspirado de líquido articular de la rodilla y se inicia tratamiento con ceftriaxona, clindamicina, oxacilina y vancomicina (15 mg/kg/6 h). A las 24 h del ingreso se aísla en hemocultivo SARM-AC (PBP2a positivo), por lo que se suspenden la oxacilina y la ceftriaxona, y se mantiene tratamiento con clindamicina (CMI \leq 0,25 μ g/ml) y vancomicina (CMI 1 μ g/ml), con buenos niveles terapéuticos. Se aísla asimismo SARM-AC en líquido sinovial, orina y aspirado traqueal. A las 48 horas del ingreso, por deterioro clínico progresivo y desarrollo de pericarditis purulenta con taponamiento cardíaco y manteniendo hemocultivos positivos se añade daptomicina (8 mg/kg/24 h) ajustada a IRA, además de anticoagulación por presencia de TEP. Se detectan asimismo focos de osteomielitis en la rodilla, la cadera, la tibia y el húmero, precisando desbridamiento quirúrgico. Tras 8 días del inicio de la daptomicina, se obtienen hemocultivos estériles, con progresiva mejoría clínica del paciente (tabla 1).

Discusión

Presentamos 3 casos de infección diseminada por SARM-AC en pacientes atendidos en un centro americano, donde se requirió el empleo de dosis altas de daptomicina (8 mg/kg/24 h) por bacteriemia prolongada a pesar del tratamiento convencional con vancomicina.

En EE. UU., el número de pacientes con infección invasiva por SARM-AC ha aumentado de forma paralela a la prevalencia global de la infección por SARM-AC³. Este hecho parece encontrarse en relación directa con el predominio de la cepa USA300, que se ha definido como portadora de factores de virulencia. En Europa y en otras partes del mundo, aunque probablemente infravalorados, se está comunicando un aumento en el número de casos pediátricos con infecciones causadas por SARM-AC⁴⁻⁸. En España la prevalencia del SARM-AC oscila entre el 9 y el 13%^{9,10}. Pese a que la mayoría de los casos publicados se refieren a infecciones de piel y partes blandas, la incidencia de infecciones complicadas por *S. aureus* parece creciente. En Europa, además de la cepa USA300, conviven otras cepas de SARM-AC con características genéticas distintas, lo que podría explicar en parte su menor prevalencia y agresividad respecto de lo reportado en EE. UU.¹¹.

La vancomicina ha supuesto durante este tiempo la primera línea terapéutica para el tratamiento de infecciones graves causadas por SARM. No obstante, se trata de un antibiótico bacteriostático, con limitada penetración en tejidos periféricos, cuyos niveles necesitan además una monitorización estrecha en el paciente crítico. En los 3 casos presentados, la sensibilidad in vitro (CMI 1 μ g/ml) y los

Tabla 1 Características clínicas y analíticas de los casos de infección grave diseminada por *S. aureus* que recibieron tratamiento con daptomicina a dosis altas

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Datos demográficos			
Edad (años)	6	8	12
Sexo	F	M	M
Antecedentes personales			
Historia de infecciones cutáneas en la familia	No	No	Sí
Traumatismo/erosiones previas	No	Sí	Sí
Parámetros de laboratorio			
Leucocitos (diferencial/ μ l)	4.700 (N 59%, C 45%)	23.900 (N 74%, C 15%)	2.900 (N 45%, C 18%)
Plaquetas (μ l)	112.000	172.000	28.000
PCR (mg/dl)	26,1	32,7	27,6
VSG (mm/h)	57	66	9
CK (37-430 U/l)	136 (20-393)	56 (23-79)	42 (20-324)
Niveles vancomicina			
Durante el tratamiento	14,2 [12,7-23,5]	13,10 [12,8-15,6]	16,05 [12,3-18,6]
Mediana hasta hemocultivo estéril	16	14,3	15,6
Evolución			
Diseminación/complicaciones	Osteomielitis femoral IRA leve Trombosis femoral y TEP	Osteomielitis cadera Trombosis femoral y TEP	Osteomielitis diseminada IRA grave Trombosis femoral/poplítea y TEP
	Neumonía/derrame pleural	Derrame pleural	Pericarditis purulenta/taponamiento pericárdico
Procedimientos	Desbridamiento quirúrgico (\times 1) Tto. anticoagulante Intubación	Desbridamiento quirúrgico (\times 2) Tto. anticoagulante Intubación	Desbridamiento quirúrgico (\times 4) Tto. Anticoagulante Intubación Pericardiocentesis urgente Hemofiltración
Días de hospitalización al inicio daptomicina	5	2	2
Días en negativizar hemocultivo tras daptomicina	3	4	8
Días bacteriemia	8	6	10

C: cayados o formas inmaduras; CK: creatinfosfocinasa; IRA: insuficiencia renal aguda; PCR: proteína C reactiva; TEP: tromboembolismo pulmonar; VSG: velocidad de sedimentación.

En todos los casos se usó daptomicina 8 mg/kg/día.

Los valores numéricos representan medianas con rango o 25-75% cuartiles.

niveles terapéuticos óptimos en sangre de vancomicina (14-20 μ g/ml) no se correlacionaron con la mejoría clínica ni con la negativización de los hemocultivos, a pesar de que en cepas con CMI \leq 1 μ g/ml esos niveles se han correlacionado con cifras óptimas de ABC_{24h}/CMI¹². En estos momentos, existe controversia en cuanto a la relevancia de la CMI para vancomicina como predictor clínico independiente del pronóstico en estos pacientes. Mientras algunos autores señalan que valores de CMI >2 μ g/ml podrían requerir tratamientos alternativos a la vancomicina, otros sugieren que la CMI exclusivamente no debe guiar la decisión terapéutica¹³. En los 3 pacientes presentados, la decisión de añadir daptomicina se realizó ante la persistencia de hemocultivos positivos. En el centro donde se realizó el estudio,

las tasas de SARM-AC resistente a clindamicina son del 11%, por lo que en el paciente crítico, y hasta alcanzar niveles terapéuticos adecuados de vancomicina, se recomienda iniciar tratamientos combinados con otros agentes con actividad frente al SARM-AC.

La utilización de la daptomicina en el contexto de infecciones graves por SARM-AC supone una alternativa poco conocida en el paciente pediátrico en España. La dosis de daptomicina recomendada en adultos es de 6 mg/kg; sin embargo, dosis altas de 8-12 mg/kg han demostrado ser seguras en la edad pediátrica¹⁴ y aunque su empleo está contemplado en las guías de práctica clínica pediátricas, los niveles de evidencia son C-III¹². Su actividad bactericida es dependiente de la concentración y, en general, solo es

necesaria la administración por vía intravenosa una vez al día³.

La persistencia de la bacteriemia ha sido definida como un factor de riesgo independiente de mortalidad en la infección por SARM-AC¹⁵. No debe olvidarse que el abordaje quirúrgico de los focos de infección debe realizarse lo antes posible¹². La daptomicina podría ayudar en casos de evolución no favorable. No existen estudios que indiquen claramente en qué momento de la evolución se deben plantear terapias alternativas, aunque las guías de práctica clínica sí contemplan esta posibilidad en casos de progresión clínica adversa, niveles terapéuticos subóptimos mantenidos o focos de infección no abordables quirúrgicamente¹². En un estudio reciente, la daptomicina se utilizó con éxito en pacientes de manejo complicado con bacteriemia persistente por SARM-AC a pesar del tratamiento con vancomicina¹⁶. Hay que señalar que la daptomicina no debe emplearse como agente único en el tratamiento de la neumonía alveolar, ya que se inactiva con el surfactante. Además, su penetración en el SNC es subóptima. Si es efectiva en los casos de TEP. La monitorización semanal de los niveles de CK es necesaria, pues se han descrito casos de miopatía en adultos con otras comorbilidades¹⁶. Ninguno de los 3 pacientes descritos presentó efectos secundarios a la daptomicina.

Por el momento, pese a que los casos descritos sobre la utilidad de la daptomicina son cada día más numerosos, no existen estudios definitivos sobre su seguridad, características farmacocinéticas, farmacodinámicas y la eficacia en la edad pediátrica. Por tanto, serían necesarios ensayos aleatorizados para una evidencia más clara sobre su utilización. En nuestro caso, la administración de dosis altas a 8 mg/kg/24h resultó segura y eficaz en los 3 casos descritos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kaplan SL, Hultén KG, González BE, Hammerman WA, Lamberth L, Versalovic J, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1785–91.
- Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006;355:666–74.
- Miller LG, Kaplan SL. *Staphylococcus aureus*: a community pathogen. *Infect Dis Clin N Am*. 2009;23:35–52.
- Jappe U, Heuck D, Strommenger B, Wendt C, Werner G, Altmann D, et al. *Staphylococcus aureus* in dermatology outpatients with special emphasis on community-associated methicillin-resistant strains. *J Invest Dermatol*. 2008;128:2655–64.
- Thibaut S, Caillon J, Huart C, Grandjean G, Lombrail P, Potel G, et al. Susceptibility to the main antibiotics of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains identified in community acquired infections in France (MedQual, 2004-2007). *Med Mal Infect*. 2010;40:74–80.
- Vourli S, Vagiakou H, Ganteris G, Orfanidou M, Polemis M, Vatopoulos A, et al. High rates of community-acquired. Panton-Valentine leukocidin (PVL)-positive methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) infections in adult outpatients in Greece. *Euro Surveill*. 2009;14, pii=19089. [consultado 08/03/2012]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19089>
- Luciani K, Nieto-Guevara J, Sáez-Llorens X, De Summan O, Morales D, Cisternas O, et al. Enfermedad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en Panamá. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:103–9.
- Chaves F. Emergencia de infecciones pediátricas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociadas a la comunidad: ¿debemos dar la alerta? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:672–4.
- Daskalaki M, Rojo P, Marín-Ferrer M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid. Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:74–7.
- Gómez-González C, Larrosa N, Ruiz de Gopegui E, Fernández A, Palacios A, Moraga F, et al. Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina asociado a la comunidad en población pediátrica: estudio multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;223–4 (Suppl Esp. Congreso).
- Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. *Euro Surveill*. 2010;15, pii=19688. [consultado 08/03/2012]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19688>
- 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1–38.
- Holland TL, Fowler Jr VC. Vancomycin minimum inhibitory concentration and outcome in patients with *Staphylococcus aureus* bacteriemia: pearl or pellet? *J Infect Dis*. 2011;204:329–31.
- Chandorkar G, Abdle-Rahman S, Jacobs R, et al. In: Program and abstracts of the 47th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America. Philadelphia: Infectious Diseases Society of America; 2009.
- Fowler Jr VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell C, Reller LB, et al. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch Intern Med*. 2003;163:2066–72.
- Ardura MI, Mejias A, Katz KS, Revell P, McCracken GH, Sanchez PJ. Daptomycin therapy for invasive gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:1128–32.