

Terapia con daptomicina para infecciones invasivas por bacterias Gram positivas en niños

Ardura M, Mejias A, Katz K, Revell P, McCracken G, Sanchez P. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 1128-32.

La mejoría clínica es usualmente retardada en niños con infecciones invasivas causadas por bacterias Gram-positivas multirresistentes como *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (MRSA) y Enterococos vancomicina resistentes (VRE), a pesar del uso de terapia antimicrobiana estándar. Daptomicina, un antibiótico bactericida glipopéptido podría ser útil en el tratamiento de estas infecciones en niños, pero la experiencia clínica es escasa.

Pacientes y Métodos.

Este es un estudio retrospectivo de cohorte realizado en el Centro Médico de Niños en Dallas durante diciembre de 2003 a Marzo de 2007. Fueron admitidos todos los niños tratados con daptomicina por infecciones invasivas por Gram-positivos. Infección invasiva fue definida como aislamiento de *S. aureus* (SA) en un sitio corporal estéril. Infección diseminada fue definida como bacteriemia estafilocócica que involucre por lo menos 2 sitios anatómicos distintos.

Las bacterias aisladas fueron sometidas a pruebas de susceptibilidad a daptomicina y categorizados por electroforesis y reacción en cadena a la polimerasa. Un valor de $P < 0.05$ es considerado como significativo.

Resultados.

Durante el estudio de 39 meses, 16 niños recibieron daptomicina por infecciones con bacterias Gram-positivas. El tiempo medio de hospitalización fue de 39 días (rango 15-84 días) y 13 requirieron trasladarse a la Unidad de Cuidados Intensivos. Quince (94%) pacientes tuvieron infección invasiva por SA, 14 MRSA, de los cuales 13 fueron adquiridos

en la comunidad y un paciente con *Staphylococcus aureus* meticilino-susceptible y un paciente con una infección urinaria causada por VRE. Doce niños tuvieron bacteremia por diseminación estafilocócica por 2-10 días, a pesar de la terapia con 2 o más de los siguientes antibióticos: vancomicina, clindamicina, rifampicina, aminoglucósidos o linezolid. La adición de daptomicina resultó en cura bacteriológica en 6 de 7 pacientes evaluables con bacteremia persistente. No se atribuyeron efectos adversos a la daptomicina. En resumen, 14 pacientes mejoraron y fueron dados de alta, 2 pacientes murieron por complicaciones de su condición médica de base.

Discusión.

La emergencia de bacterias Gram-positivas MRSA Y VRE como patógenos de infecciones graves en pediatría, sobresaltan las actuales limitaciones para su tratamiento. La vancomicina ha sido la terapia de elección tanto para MRSA e infecciones por enterococos resistentes a ampicilina. Este fármaco es bacteriostático, de acción corta y no alcanza un nivel tisular y de penetración pulmonar, resultando en una respuesta clínica pobre como se ve en nuestros pacientes. El tratamiento antibiótico óptimo está aun por determinarse en las infecciones severas por bacterias Gram-positivas en los pacientes pediátricos.

La daptomicina es un glipopéptido cíclico derivado de la fermentación del *Streptomyces roseosporus*. Su mecanismo de acción incluye la inserción en la membrana celular bacteriana, produciendo una rápida despolarización de la membrana por su mecanismo calcio dependiente, provocando la muerte celular, sin lisis de la célula y sin liberación de mediadores inflamatorios. Tiene una acción bactericida rápida contra bacterias Gram-positivas resistentes

con una dosis diaria, lo que la hace una atractiva opción terapéutica para infecciones causadas por estos organismos. Tiene un efecto post-antibiótico demostrado.

La daptomicina no está indicada para el tratamiento de neumonías ya que tiene una penetración pulmonar pobre y se inactiva con el surfactante. Fue bien tolerada por los pacientes en el estudio y no se reportaron efectos adversos severos. Las dos muertes reportadas ocurrieron en pacientes con condiciones preexistentes severas.

Daptomicina ha sido asociada a miopatía por lo que deben ser monitorizados los niveles de CPK semanales. Estudios *in-vitro* han demostrado sinergismo entre daptomicina y aminoglucósidos o betalactámicos; no se ha reportado antagonismo con ningún medicamento, aunque disminuye los niveles séricos de tobramicina, sin embargo este hecho no ha sido visto en nuestros pacientes.

Los resultados de este estudio son limitados por su escasa muestra, naturaleza retrospectiva, uso concomitante de terapia anti-estafilocócica y falta de medición de la concentración sérica del fármaco y por lo tanto la dosis apropiada en niños. De todas maneras, el ensayo ha demostrado que la terapia con daptomicina puede resultar útil en niños con bacteremia continua y en casos de enfermedad severa que no responden a terapia convencional. Se necesitan más estudios en niños para evaluar su eficacia, seguridad, efectividad, farmacodinamia y farmacocinética y en particular si se necesitan dosis más altas que las usadas en este estudio para niños y lactantes. Son necesarios estudios aleatorizados en pacientes menores de 18 años, para ayudar a determinar el manejo terapéutico en infecciones severas por Gram-positivos en esta población de pacientes.
