

UNIVERSIDAD CATÓLICA REDEMPTORIS MATER
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA



**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTOR(A) EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

LINEA DE INVESTIGACIÓN: Infectología

**Eficacia del tratamiento con daptomicina vs. vancomicina en los
esquemas terapéuticos aplicados a los pacientes adultos con
endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*. Revisión
sistemática**

AUTORA

García-Aburto, Christiam Jazmina

TUTORA CIENTÍFICA Y METODOLÓGICA

Dra. Ivonne Desireé Leytón Padilla

Máster en Salud Pública

REVISORES DE LA INVESTIGACIÓN

REVISOR DE CONTENIDO

Dr. René Alfonso Gutiérrez, MD, MSc

Epidemiólogo, Salubrista Publico

REVISOR Y CORRECTOR DE ESTILO

Carlos Manuel Téllez, MSc.

Docente de Facultad de Ciencias Médicas, UNICA

Managua, Nicaragua
6 de Noviembre de 2020

Dedicatoria

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se los debo a ustedes, incluyendo este. Gracias por motivarme cada día a alcanzar mis anhelos. A mis hermanos, por estar siempre para mí, por su comprensión en los momentos más difíciles y por el apoyo incondicional que me brindaron día a día durante esta carrera.

A ustedes por siempre mi corazón y eterno agradecimiento.

Agradecimientos

Primeramente, al Altísimo por toda su misericordia y bondad para conmigo. Gracias Dios por tu eterno amor y bendiciones, por levantarme cada vez que me he caído y mostrarme el camino correcto en la vida.

A mi familia en general, especialmente a mi tío quien me impulsó y motivó durante esta etapa de mi vida y me enseñó que todo sacrificio conlleva una recompensa y a todas aquellas personas que directa o indirectamente me apoyaron durante este camino.

A mis maestros quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pudiera crecer día a día como profesional, gracias a cada una de ustedes por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y amistad.

Opinión del tutor

La endocarditis infecciosa, si bien es una enfermedad poco frecuente, se asocia a una alta tasa de mortalidad, afectando principalmente a personas con enfermedades crónicas cuyo sistema inmunológico se encuentra debilitado, situación que los vuelve susceptibles a infecciones por estreptococos o estafilococos; cabe destacar que hasta un tercio de los pacientes con endocarditis adquieren la infección en una unidad de salud, lo cual genera preocupación en el gremio médico, en especial, cuando el agente etiológico es una bacteria resistente a los antimicrobianos más comunes. Esto obliga al profesional de la salud a buscar nuevas alternativas terapéuticas para garantizar la resolución del cuadro clínico.

Estudios recientes han propuesto el fármaco denominado daptomicina como un agente antimicrobiano que puede ser útil en la lucha contra la endocarditis infecciosa causada por *Staphylococcus aureus*, ampliando de esta manera el arsenal terapéutico más allá de la reconocida Vancomicina; no obstante, la información sobre la eficacia de la daptomicina aún se encuentra dispersa y existe variabilidad de criterios, es aquí donde la presente revisión sistemática constituye una obra con notable valor científico ya que sintetizó los datos proporcionados por diversos autores y analizó la eficacia de este fármaco, de forma independiente o en comparación con los esquemas clásicos de tratamiento.

Felicito a la autora por la entereza, perseverancia y el espíritu investigativo que demostró en el desarrollo de esta revisión sistemática, este estudio brinda resultados útiles para los profesionales de salud que luchan día a día contra esta enfermedad infecciosa. Con este documento marca el inicio de una carrera exitosa en el maravilloso y desafiante mundo de la Medicina.



Dra. Ivonne Leytón Padilla

MSc. Salud Pública

Resumen

El objetivo principal de esta revisión sistemática fue evaluar la literatura disponible sobre la eficacia de la daptomicina versus vancomicina en los diferentes esquemas terapéuticos aplicados a los adultos con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*.

Diseño Metodológico: Este estudio cuenta con un diseño de tipo intervención y un enfoque cualitativo, se realizó de junio a octubre de 2020 con una duración de cuatro meses, los tres primeros meses fueron designados para la búsqueda exhaustiva e identificación de estudios potenciales en las diferentes bases de datos MEDLINE y LILACS mediante el uso de tesauros como “Adult”, “Endocarditis”, “Staphylococcus aureus”, “Daptomycin”, “Vancomycin” y “Treatment outcome” y así como diferentes técnicas de búsqueda avanzada.

Resultados: Los 11 artículos incluidos (100%) lograron una calidad metodológica buena obtuvieron la puntuación máxima (22 puntos) tras aplicar la lista de chequeo STROBE y para CONSORT (25 puntos). La eficacia de daptomicina en monoterapia como en terapias múltiples fue reportada en 9 estudios (81.8%), donde el efecto adverso más frecuentemente identificado fue el aumento de CPK en 8 estudios (72.2%) y el antecedente personal patológico fue el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (36.6%), seguido de la diabetes mellitus (29.9%).

Conclusiones: Los estudios incluidos en la presente revisión sistemática evidenciaron que la daptomicina es una alternativa útil y segura para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*.

Recomendaciones: Elaborar una guía de práctica clínica que estandarice el manejo de endocarditis infecciosa y el uso de daptomicina como un tratamiento alternativo eficaz y seguro para la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*.

Palabras claves: Eficacia daptomicina, endocarditis infecciosa, *Staphylococcus aureus*.

Summary

The main objective of this systematic review was to evaluate the available literature on the efficacy of daptomycin versus vancomycin in the different therapeutic schemes applied to adults with infectious endocarditis by *Staphylococcus aureus*.

Methodological Design: This study features an intervention-type design and a qualitative approach, it was conducted from June to October 2020 with a duration of four months, the first three months were designated for the exhaustive search and identification of potential studies in the different databases MEDLINE and LILACS by using thesauruses such as "Adult", "Endocarditis", "Staphylococcus aureus", "Daptomycin", "Vancomycin" and "Treatment outcome" and different advanced search techniques. In the remaining months the screening process and choice of potential items continued.

Results: The 11 items included (100%) obtained a good methodological quality obtaining the maximum score (22 points) after applying the STROBE checklist and for CONSORT (25 points). The efficacy of daptomycin alone as in multiple therapies was reported in 9 studies (81.8%), where the most frequently identified side effect was the increase in CPK in 8 studies (72.2%) and the personal pathological history was systemic inflammatory response syndrome (36.6%), followed by diabetes mellitus (29.9%).

Conclusions: Studies included in this systemic review showed that daptomycin is a useful and safe alternative to the treatment of infectious endocarditis by *Staphylococcus aureus*

Recommendations: To elaborate a clinical practice guide that standardizes the management of infectious endocarditis and the use of daptomycin as an effective and safe alternative treatment for Infectious endocarditis by *Staphylococcus aureus*..

Keywords: Efficacy daptomycin, infectious endocarditis, Staphylococcus aureus.

Lista de siglas, acrónimos y abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

CKP: Creatinfosfoquinasa

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CMI50: Concentración mínima inhibitoria para inhibir 50% de las cepas

CMI90: Concentración mínima inhibitoria para inhibir 90% de las cepas

EI: Endocarditis infecciosa

ET: Ecocardiografía transtorácica

ETE: Ecocardiografía transesofágica

H: Hora

HACCEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Capnocytophaga spp.*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*.

IC: Insuficiencia cardíaca

IV: Intravenoso

Kg: Kilogramo

L: Litro

LCR: Líquido cefalorraquídeo

Mg: Miligramo

SARM: *Staphylococcus Aureus Meticilino Resistente*

TC: Tomografía computarizada

Índice

I. Introducción.....	1
II. Antecedentes	3
III. Justificación.....	4
IV. Definición de la pregunta de investigación (Modalidad PICO)	5
V. Objetivos	6
5.1 Objetivo general.....	6
5.2 Objetivos específicos	6
VI. Marco referencial	7
6.1 Fisiopatología.....	7
6.2 Criterios de Duke	7
6.3 Daptomicina.....	9
6.3.1 Mecanismo de acción	9
6.3.2 Espectro antimicrobiano.....	10
6.3.3 Farmacocinética y farmacodinamia	10
6.3.4 Sinergia con otros antibióticos	11
6.4 Vancomicina	11
6.4.1 Farmacocinética y farmacodinamia	12
6.5 Daptomicina vs. vancomicina y/o otros fármacos utilizados en EI	12
VII. Diseño metodológico	16
7.1 Tipo de estudio	16
7.2 Criterios de elegibilidad.....	16
7.3 Fuente de información	18
7.4 Técnica de búsqueda de información	18
7.5 Estrategias de búsqueda bibliográfica	18
7.6 Período de búsqueda bibliográfica.....	20
7.7 Método revisión bibliográfica.....	21
7.8 Proceso de extracción de datos.....	21
7.8.1 Tabla de resumen de hallazgos 1	22
7.8.2 Tabla de resumen de hallazgos 2	25
7.8.3 Tabla de resumen de hallazgos de estudios excluidos.....	42
7.9 Control de sesgos entre los estudios	45
7.10 Análisis estadístico descriptivo	45

7.11 Consideraciones éticas	46
VIII. Resultados, análisis y discusión	47
IX. Conclusiones	76
X. Recomendaciones	77
XI. Referencias	78
Anexos	84
Anexo 1	85
Anexo 2	86
Anexo 3	89
Anexo 4	92

I. Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección caracterizada por la colonización de vegetaciones con invasión al endocardio, las válvulas nativas o de superficies protésicas por microorganismos, principalmente bacterias. Entre los más frecuentes que se mencionan son las diferentes especies de estafilococos y estreptococos (Fernández-Hidalgo y Almirante, 2012).

Según Fernández-Hidalgo y Tornos Mas (2013) en los últimos años se ha observado una transición epidemiológica, si bien es cierto que la EI es una enfermedad poco frecuente con respecto a otras patologías, con una incidencia estimada de entre 3,1 y 3,7 episodios por cada 100.000 habitantes, es de relevancia destacar su alta tasa de mortalidad debido a su asociación con múltiples complicaciones. La mayoría de los pacientes con endocarditis infecciosa adquieren la infección como consecuencia de un contacto estrecho con el sistema sanitario, sumado a esto el estado de inmunocompromiso que presentan estos pacientes, hechos que condicionan una mayor mortalidad hospitalaria.

Entre los cambios más significativos epidemiológicos se encuentra la modificación del espectro etiológico, un 75% de los casos sigue siendo producido por diferentes especies de cocos grampositivos, sin embargo, se encontraron referencias en las que se afirma que el agente etiológico más frecuente son los estafilococos, tanto *Staphylococcus aureus* como *Staphylococcus coagulasa negativa*. La Colaboración Internacional sobre Endocarditis constata que el 27,4% de las cepas de *Staphylococcus aureus* son resistentes a meticilina. Por esto es relevante destacar el impacto de la resistencia de estos microorganismos a antibióticos de primera línea para su terapéutica. (Fernández-Hidalgo y Almirante, 2012)

El antimicrobiano de referencia para esta patología es la vancomicina, ya sea en monoterapia o en asociación con otro antimicrobiano y para el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus*, es el fármaco con el que hay más experiencia acumulada. Sin embargo, las publicaciones más recientes sugieren que la

vancomicina puede tener una menor eficacia en la terapéutica y desarrollo de resistencia en las infecciones causadas por esta especie. (Gudiol et al., 2009)

Ante esta problemática las alternativas terapéuticas a la vancomicina, en la actualidad disponibles, son el linezolid, la daptomicina y la tigeciclina. En esta investigación se considera ahondar en el estudio de la daptomicina a través de una revisión sistemática, ya que este fármaco se ha postulado como una opción adecuada y eficaz en la terapéutica de las infecciones como la endocarditis infecciosa.

II. Antecedentes

En el año 2007, Falagas et al. realizaron una revisión sistemática titulada “Daptomicina para endocarditis y/o bacteremia: Una revisión sistemática de evidencia clínica y experimental”. En este estudio se realizó una búsqueda de evidencia actual sobre la efectividad de la daptomicina, donde se concluyó que, de un total de 19 casos con endocarditis, en la mayoría se indicó la administración de daptomicina por fracaso terapéutico con otros tratamientos (principalmente vancomicina 15/19, 79%). En un caso se administró daptomicina por elevado riesgo de efectos adversos por linezolid a un paciente con esplenectomía. El resultado al final del tratamiento fue bueno para la mayoría de los pacientes con El tratados con daptomicina (11/19 casos, 57.8%). Se observó falla del tratamiento con daptomicina en 5 casos (26.3%), cuatro de estos fallecieron. Ninguno de los tratados con daptomicina desarrolló resistencia, ni disminuyó su susceptibilidad.

En 2020, Martí- Carvajal et al. publicaron un metanálisis titulado “Una comparación de diferentes regímenes de antibióticos para el tratamiento de la endocarditis infecciosa”, donde se realizó una búsqueda en distintas bases de datos obteniendo como resultado final, seis pequeños ensayos clínicos aleatorizados con 1143 participantes asignados de los cuales 632 fueron analizados ya que cumplieron los criterios de inclusión. Los ensayos incluidos compararon diversos programas de antibióticos con efectos inciertos para todos los resultados preespecificados en esta revisión. Un ensayo comparó la daptomicina con la gentamicina en dosis bajas más una penicilina antiestafilocócica (nafcilina, oxacilina o flucloxacilina) o la vancomicina e informó 9/28 (32,1%) con daptomicina versus 9/25 (36%) con una dosis baja de gentamicina más penicilina antiestafilocócica o vancomicina; RR 0,89, IC del 95%: 0,42 a 1,89. En este estudio se concluye que, dado a la limitada evidencia y su baja calidad, se sugiere que los efectos comparativos de regímenes antibióticos basados en la tasa de curación son inciertos.

III. Justificación

La endocarditis provocada por *Staphylococcus aureus* se asocia cada vez más a cuidados de la salud, lo que condiciona un alto riesgo de mortalidad, a esto se le suma la compleja tarea de elección de un esquema antibiótico óptimo para esta especie, siendo este un problema de salud pública, que se hace más evidente al constatar que fármacos como la vancomicina, que había sido el antimicrobiano de referencia durante mucho años, presenta una reducción en la eficacia terapéutica, desarrollo de resistencia y un aumento de las reacciones adversas, como la nefrotoxicidad, según recientes publicaciones científicas. Por ello han surgido esquemas antimicrobianos que incluyen otros fármacos menos comunes como la daptomicina, a la que se le atribuyen beneficiosas propiedades como: su potencial de sinergismo con otros antibióticos, actividad bactericida ante estafilococos y algunos enterococos; ofrece, además, un excelente perfil de seguridad y bajo costo, todo esto en comparación a la vancomicina ya sea en monoterapia o combinada, lo que la hace un fármaco óptimo para sistemas de salud como el de Nicaragua.

Esta revisión sistemática se realizará con el fin de analizar la literatura existente sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales, clínicos y farmacológicos de la daptomicina versus vancomicina en diferentes esquemas antibióticos y así determinar cuál de estos fármacos es efectivo para tratar a los pacientes con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*; la implicación práctica será mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir el índice de mortalidad asociado a esta patología. También se brindará orientaciones a los tomadores de decisiones del sistema de salud sobre el tratamiento antibiótico más efectivo y seguro para incorporarlo en un futuro cercano en los protocolos de atención de patologías infecciosas.

IV. Definición de la pregunta de investigación (Modalidad PICO)

¿Cuál es la eficacia del tratamiento con daptomicina versus vancomicina en los esquemas terapéuticos aplicados a los pacientes adultos con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*?

Dando origen a las denominadas variables PICO que se muestran a continuación:

P Pacientes adultos con endocarditis Infecciosa por *Staphylococcus aureus*

I Tratamiento con daptomicina

C Tratamiento con vancomicina

O Eficacia

V. Objetivos

5.1 Objetivo general

Analizar la literatura científica sobre la eficacia del tratamiento con daptomicina versus vancomicina en los esquemas terapéuticos aplicados a los pacientes adultos con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*.

5.2 Objetivos específicos

1. Identificar el perfil clínico de los pacientes diagnosticados con endocarditis por *Staphylococcus aureus* descrito en la literatura científica disponible.
2. Mencionar la evidencia científica disponible sobre los esquemas terapéuticos antimicrobianos indicados a pacientes con diagnóstico de endocarditis por *Staphylococcus aureus*.
3. Comparar los resultados terapéuticos, en cuanto a la eficacia, de las asociaciones farmacológicas de daptomicina versus vancomicina descritos en la literatura médica disponible.

VI. Marco referencial

La endocarditis infecciosa es una enfermedad caracterizada por la colonización de vegetaciones con invasión al endocardio, las válvulas nativas o de superficies protésicas por microorganismos, especialmente bacterias.(Fernández-Hidalgo y Almirante, 2012)

6.1 Fisiopatología

Existen tres fases que intervienen en el desarrollo de la endocarditis infecciosa: La primera fase inicia con la presencia de lesiones endoteliales mecánicas o inflamatorias preexistentes lo que favorece un depósito de plaquetas y fibrina en el endotelio valvular. (Fernandez-Gerlinger y Mainardi, 2016)

La segunda fase corresponde a la adhesión bacteriana a nivel de las válvulas en el transcurso de una bacteriemia transitoria. Esta adherencia se ve favorecida por la presencia de adhesinas bacterianas o componente de la superficie microbiana reactivo con moléculas adhesivas de la matriz, sobre todo en los cocos grampositivos. (Fernandez-Gerlinger y Mainardi, 2016)

La tercera fase consiste en una multiplicación de las bacterias a nivel de las válvulas con extensión y destrucción local (formación de abscesos y aparición de insuficiencia cardíaca por destrucción valvular), seguida de una diseminación a distancia por presencia de émbolos sépticos o la persistencia de la bacteriemia. Durante esta etapa, pueden aparecer fenómenos inmunológicos secundarios a la existencia de antígenos responsables de la formación de complejos inmunitarios circulantes. (Fernandez-Gerlinger y Mainardi, 2016)

6.2 Criterios de Duke

Se propone el uso de los criterios de Duke modificados, ya que cuentan con adecuada sensibilidad e incorpora nuevas técnicas de imagen, priorizando la serología y sugiriendo no utilizar criterios de baja sensibilidad como, la velocidad de

eritrosedimentación y la proteína C reactiva. La Sociedad Argentina de Cardiología (2016) afirma:

Los criterios de Duke se dividen en criterios mayores y menores. Entre de los criterios mayores se mencionan:

1) Dos hemocultivos positivos para estreptococo no clasificable, *Streptococcus gallolyticus*, bacteria del grupo HACCEK, para *Staphylococcus Aureus* o enterococo adquirido en la comunidad (en ausencia de foco identificado).

2) Microorganismo consistente con EI de hemocultivo persistente; > 2 hemocultivos positivos de muestras tomadas con al menos 12 horas de separación; o 3 hemocultivos positivos o 4 o más hemocultivos con más de una hora de separación entre la primera y la última muestra.

3) Serología para *Coxiella burnetii* mayor a 1:800 en inmunofluorescencia.

4) Ecocardiografía positiva: Vegetación, absceso, nueva dehiscencia de una válvula protésica.

5) Clínica positiva: Nuevo soplo cardíaco.

Dentro de lo criterios menores se mencionan: 1) Cardiopatía predisponente o toxicomanía. 2) Fiebre mayor de 38 grados. 3) Presencia de fenómenos vasculares. 4) Presencia de fenómenos inmunológicos. 5) Criterios microbiológicos menores: hemocultivo positivo sin cumplir la definición del criterio mayor; serología positiva de un microorganismo responsable de endocarditis.

Por lo que, para establecer el diagnóstico definitivo de EI, debe de cumplir con 2 criterios mayores; 1 criterio mayor y 3 menores o 5 criterios menores.

(p.11)

6.3 Daptomicina

Es un antibiótico lipopéptido macrocíclico originado a partir de cultivos de *Streptomyces roseosporus*. Está formado por 13 aminoácidos, de los cuales diez forman parte del ciclo y los tres restantes constituyen una pequeña cadena peptídica lateral. Igualmente, presenta un resto de N-decanoilo (ácido graso) ligado al grupo amino del triptófano, último aminoácido de la cadena lateral. Esta cadena de ácido graso es determinante para la actividad bacteriana. (Hernández-Martí et al., 2007)

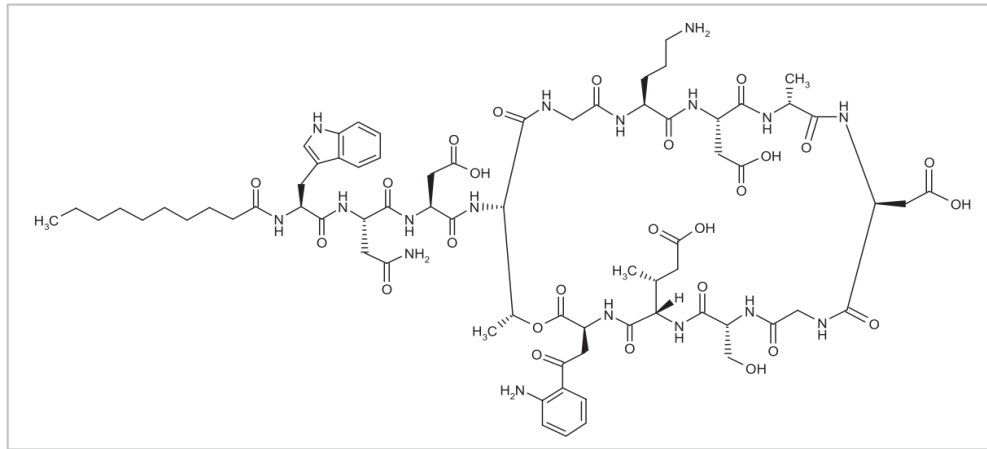


Figura 1. Estructura química de la daptomicina. (Hernández-Martí et al., 2007)

6.3.1 Mecanismo de acción

Este antibiótico tiene un mecanismo de acción muy peculiar. Se inserta en la membrana citoplasmática de bacterias grampositivas creando unos poros, dependientes de iones calcio (Ca^{2+}), que conduce a la liberación de diversos componentes celulares. Este proceso provoca un eflujo de iones potasio que da lugar a una despolimerización de la membrana y muerte celular por inhibición de ADN, ARN y síntesis de proteínas. (Soriano, 2008)

La muerte bacteriana no se acompaña de lisis celular por lo que, al producirse una menor liberación de productos de degradación bacteriana, puede tener ventajas para el tratamiento de ciertos procesos, como sepsis o meningitis. La daptomicina es activa frente a bacterias en fase estacionaria. (Soriano, 2008)

6.3.2 Espectro antimicrobiano

La daptomicina ha demostrado su actividad frente a una gran variedad de microorganismos patógenos grampositivos, destacando *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos como *Staphylococcus epidermidis* y otras especies (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis*), *E. faecalis*, *E. faecium*, diferentes especies de estreptococos (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* y *Streptococcus bovis*, entre otros) y bacterias pertenecientes a otros géneros, como *Clostridium perfringens* o *Peptostreptococcus spp.* (Hernández-Martí et al., 2007)

6.3.3 Farmacocinética y farmacodinamia

La daptomicina suele administrarse en adultos en una dosis única diaria (4 mg/kg/día) mediante infusión continua en 30 min. También se han utilizado dosis de 6, 8 y hasta 12 mg/kg/día durante 2 semanas, con buena tolerancia. Los parámetros farmacocinéticos medidos en el estado estacionario son independientes de la dosis, incluyendo la vida media (de aproximadamente 8 horas), el aclaramiento plasmático (9-10 ml/h/kg), el volumen de distribución (aproximadamente 0,1 l/kg). (Soriano, 2008)

La alta capacidad de unión de daptomicina con las proteínas en 90-93%, se ha relacionado con su eficacia terapéutica, sin embargo, esta forma uniones débiles con la albumina, lo que provoca que la concentración de fármaco libre (no ligado) sea baja aproximadamente un 7-8% y tal vez la causante de eficacia subóptima cuando se utiliza en dosis inferiores a 4 mg/kg/día. A pesar de esto, en la dosis habitualmente empleada en el momento actual, la concentración de daptomicina libre es suficiente para inhibir y ejercer una acción bactericida frente a buen número de patógenos grampositivos. (Parra-Ruiz et al., 2011)

Se distribuye, sobre todo, por los tejidos muy vascularizados, y en menor grado penetra la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria tras la administración única y múltiple. Cerca del 70% de la concentración sérica del antibiótico penetra en

el líquido intersticial, y aproximadamente el 60% se elimina por vía renal. (Sauermann et al., 2008)

A pesar de su potente actividad bactericida frente a *S. pneumoniae*, los ensayos clínicos con daptomicina en la neumonía, así como los modelos experimentales de infección pulmonar por dicho microorganismo, no han proporcionado resultados equiparables a los obtenidos con otros tratamientos convencionales, esto se da porque la daptomicina se ve inhibida por el surfactante pulmonar, lo que explica la menor eficacia en neumonías (neumocócica) en las cuales la infección esta está confinada al interior de la vía aérea. (Soriano, 2008)

6.3.4 Sinergia con otros antibióticos

La daptomicina ha mostrado una actividad claramente sinérgica con gentamicina, con cloxacilina o con otros betalactámicos frente a *Staphylococcus aureus*. Asimismo, en un modelo de simulación de vegetaciones cardíacas se ha comprobado que la asociación de daptomicina, en dosis única diaria de 6 mg/kg, con gentamicina, a dosis de 5 mg/kg/24 h, tiene un importante efecto de sinergia frente a *S. aureus*, circunstancia que podría contribuir a aumentar su eficacia para el tratamiento de la endocarditis. (Tsuji y Rybak, 2005)

6.4 Vancomicina

Es un antibiótico glucopéptido. Tiene una estructura peptídica tricíclica compleja, con un peso molecular de 1.485 daltons, mucho mayor que otros antimicrobianos. Se obtuvo de *Streptomyces orientalis*, en 1958 se introdujo en la práctica clínica como frente activo a SARM. (Rodríguez-Gallego et al., 2006)

En cuanto a su mecanismo de acción tiene un efecto bactericida sobre bacterias en fase de división, excepto sobre enterococo y cepas de estafilococos tolerantes, en los cuales su efecto sería bacteriostático. Fundamentalmente inhiben la síntesis de la pared celular interfiriendo la producción de peptidoglucano. Se unen a las terminaciones peptídicas (D-alanil-D-alanina) de la mureína, precursor del peptidoglucano, con lo que se impide su polimerización. También se han descrito otras

acciones como alteraciones de la permeabilidad celular y de la síntesis de ARN. Tienen un efecto postantibiótico de corta duración, aproximadamente 2 horas. (Rodríguez-Gallego et al., 2006)

6.4.1 Farmacocinética y farmacodinamia

Su estructura química hace que no se absorba bien por vía oral como para que el fármaco alcance en el plasma niveles terapéuticos, por lo que su vía de administración es IV. En lo que respecta a parámetro farmacocinéticos su unión a proteínas es de un 50%, su concentración máxima es de 10-25 mg/l, la velocidad de distribución es de 0.3-0.4 l/kg, la vancomicina alcanza concentraciones terapéuticas en los líquidos ascítico, pericárdico, pleural y sinovial. La penetración en hueso es únicamente del 15% al 20% y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La vancomicina no se metaboliza. Se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular y deben ajustarse las pautas de dosificación según la función renal. En la orina de 24 horas se recupera el 80% de la dosis administrada y una pequeña cantidad en las heces. (Rodríguez-Gallego et al., 2006)

6.5 Daptomicina vs. vancomicina y/o otros fármacos utilizados en EI

En cuanto a los esquemas terapéuticos usados en EI, se conoce daptomicina genera una escasa respuesta sistémica manteniendo una elevada actividad bactericida, se prefiere su uso en comparación a linezolid y vancomicina que comparten un efecto bacteriostático. Gracias a su mecanismo de acción no se liberan productos celulares con efecto sobre la respuesta inflamatoria, mientras que, con vancomicina, oxacilina y teicoplanina frente a *S. aureus*, incrementan la liberación de mediadores inflamatorios que pueden causar lesiones a órganos y sistemas afectados. (English et al., 2006)

Vancomicina ha experimentado un incremento en la concentración mínima inhibitoria (CMI) ante cepas de *S. aureus* de manera que la media de la CMI en los aislados de 2001 era de 0,5 mg/l, en 2003 en torno a 1mg/l y en 2005 alrededor de 1,5 mg/mg.

Esto obliga a incrementar su concentración en el foco infeccioso para poder alcanzar el cociente farmacodinámico de efectividad posológica. Para obtener concentraciones en el foco en torno a 2 mg/l, las concentraciones valle plasmáticas tendrían que estar entre 15 y 20 mg/l. Existen referencias sobre fracasos terapéuticos en el 50% de los pacientes con bacteriemia/endocarditis cuando la CMI de la vancomicina frente al aislado es 1-1,5 mg/l y aún mayor cuando es ≥ 2 mg/l, repercutiendo en la mortalidad. (Soriano et al., 2008)

En comparación con daptomicina que se ha observado su actividad in vitro ante *S. aureus*, donde se muestra que la CMI de daptomicina es baja (CMI₅₀ 0.25, CMI₉₀ 0.5). Por otro lado, gracias a su mecanismo de acción tiene una tasa de resistencias relativamente baja, en comparación con otros mecanismos que actúan sobre los ribosomas bacterianos. Se ha comunicado la detección de cepas de SARM con pérdida de sensibilidad a la daptomicina (2-8 mg/l) asociadas con su uso. En la mayoría de los casos, se trataba de infecciones crónicas y en todos ellos había existido una exposición previa a diferentes antimicrobianos, incluida vancomicina. (Sauermann et al., 2008)

Es más, se requiere un número alto de pases, más de 20, en presencia de daptomicina, para generar un pequeño número de aislamientos con sensibilidad reducida. Ninguna de las mutantes resistentes a la daptomicina generadas in vitro demostró resistencia a la vancomicina o a la ampicilina, lo cual es consistente con las diferencias en los mecanismos de acción de cada antibiótico. Con ello, se hace poco probable el desarrollo de resistencia cruzada entre la daptomicina y los glucopéptidos o los betalactámicos. (Hernández-Martí et al., 2007)

La resistencia a linezolid es inferior al 2% según diferentes series, aunque en la actualidad esta cifra parece estar incrementando, probablemente en aislados procedentes de pacientes pretratados con dicho fármaco. En estos estudios no se registró ninguna cepa resistente a daptomicina. (González, 2012)

En las cepas resistentes a la oxacilina que fueron sensibles a la daptomicina (CMI₉₀=1 mg/l) se ha observado sinergia entre ambos antimicrobianos. Se ha buscado, además, si existe sinergia entre la daptomicina y otros antibióticos. Así, la daptomicina con

ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato o piperacilina-tazobactam ha mostrado sinergia comparable o incluso mayor que con oxacilina. De este modo, la combinación de daptomicina y betalactámicos puede ser útil para el tratamiento de las infecciones por SARM. No se ha encontrado antagonismo relevante entre la daptomicina y otros antibióticos, por el momento. (Rand y Houck, 2004)

En un ensayo clínico en el cual se compara daptomicina con penicilinas semisintéticas o vancomicina más una dosis de gentamicina en el tratamiento de bacteriemias o endocarditis por *S. aureus* ha demostrado una menor alteración de la función renal al final del tratamiento en los tratados con daptomicina frente al grupo comparador (el 11 frente al 26,3%; $p = 0,004$). La alteración de la función renal tuvo consecuencias en el desarrollo del estudio, ya que en el grupo de pacientes tratados con vancomicina o gentamicina se detectó la toxicidad renal en el séptimo día del tratamiento, condicionando la retirada de la medicación en el 4,3% de los casos, mientras que no llegó al 1% en el grupo de pacientes tratados con daptomicina. (Rehm et al., 2008)

Daptomicina no precisa de ajuste de dosis en pacientes con un filtrado glomerular ≥ 30 ml/m. En los casos de pacientes con un filtrado glomerular < 30 ml/m, se ha de administrar una dosis de 4 mg/kg cada 48 h. Los cambios en los parámetros farmacocinéticos observados en poblaciones especiales (insuficiencia renal o hepática, ancianos y obesos) son mínimos, por lo que los ajustes de dosificación se han de realizar en pocos casos comprado con vancomicina y teicoplanina. En pacientes con insuficiencia hepática moderada no es necesaria la modificación de dosis de daptomicina. Sin embargo, cabe mencionar que en estudio se ha observado el incremento de la Creatinina (CK), en pacientes tratados con daptomicina, pero sin grandes repercusiones. (Álvarez-Lerma y Gracia-Arnillas, 2010)

Sin embargo, se han observado algunas diferencias con especial interés clínico daptomicina ha curado a un mayor número de pacientes con bacteriemia por *S.*, con o sin endocarditis. En el ensayo clínico aleatorizado se ha demostrado una mejor respuesta clínica de curación, a las 7 semanas de finalizado el tratamiento, sin llegar a la significación estadística, entre los pacientes con infección documentada por SARM (el 44, 4% con daptomicina frente al 31,8% para el tratamiento estándar; $p =$

0,28). Esta tendencia de superioridad con respecto a los antibióticos comparadores se observa en todos los subgrupos de infecciones por SARM analizados. (Karchmer et al., 2006)

La eficacia de daptomicina en los diferentes estudios fue similar a la vancomicina y a la teicoplanina para el tratamiento de la endocarditis experimental por SARM, y el porcentaje de esterilidad de las vegetaciones osciló entre el 10 y el 100%. En el modelo experimental de endocarditis causada por cepas de *S. Aureus* sensibles a cloxacilina, la daptomicina en dosis única diaria mostró una eficacia superior a la vancomicina, con relación al número de colonias y al porcentaje de esterilización de las válvulas, y similar a la obtenida con las penicilinas antiestafilocócicas. (Picazo et al., 2010)

VII. Diseño metodológico

7.1 Tipo de estudio

Esta revisión sistemática tiene un diseño de tipo intervención y un enfoque tipo cualitativo, con el propósito de sintetizar la información recopilada sobre la eficacia de daptomicina versus vancomicina en los diferentes esquemas terapéuticos aplicados en adultos con endocarditis por *Staphylococcus aureus*.

7.2 Criterios de elegibilidad

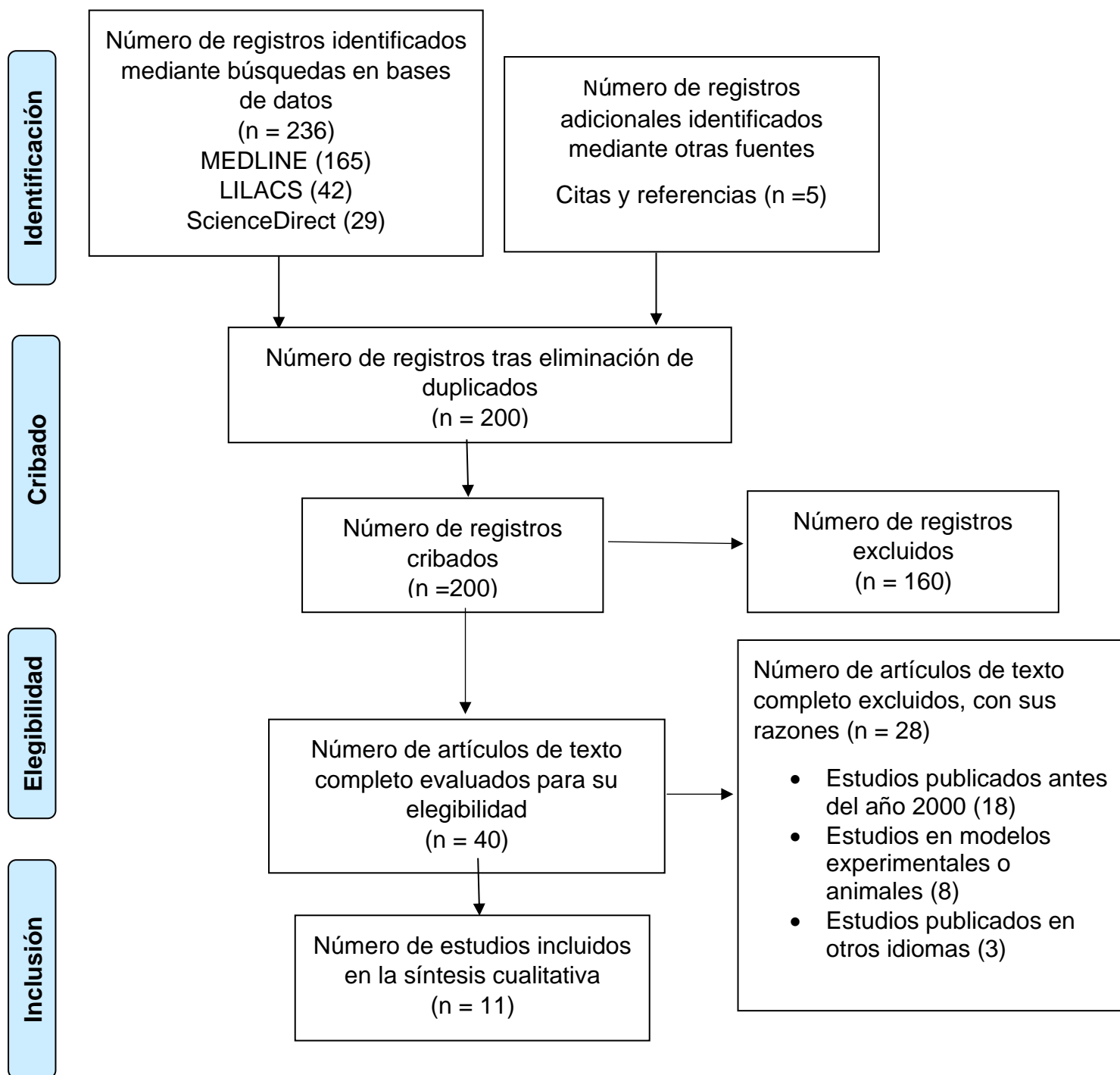
Criterios de inclusión:

1. Artículos que aborden tratamientos antibióticos con daptomicina y/o vancomicina en el manejo de la endocarditis *Staphylococcus aureus*.
2. Publicaciones realizadas en el periodo del 2000 al 2020.
3. Artículos publicados en idioma inglés y español.
4. Se incluirán estudios de tipo observacionales descriptivos y analíticos (caso control y de cohorte) y experimentales (ensayos clínicos).

Criterios de exclusión:

1. Artículos cuya población no esté diagnosticada con EI por *Staphylococcus aureus*.
2. Artículos que consideren otros esquemas antibióticos que no incluyan daptomicina y/o vancomicina para el tratamiento de la EI por *Staphylococcus aureus*.
3. Artículos que traten enfermedades en animales o en modelos experimentales.
4. Estudios duplicados.

Diagrama de Flujo PRISMA 2009



Fuente: Adaptado de guía metodológica para realizar una revisión sistemática proporcionada de la UNICA edición 2020.

7.3 Fuente de información

Fueron los artículos primarios incluidos en la revisión sistemática.

7.4 Técnica de búsqueda de información

Se recolectó la información científica disponible a través de una búsqueda digital en las bases de datos con acceso libre, se hizo uso de otros recursos como metabuscadores, en este caso Google académico, se recurrió de igual manera a la búsqueda de lista de referencias y citaciones en artículos elegibles y revisiones sistemáticas pertinentes. Se realizó la búsqueda en los siguientes sitios web:

MEDLINE www.nlm.nih.gov

Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL) www.cochranelibrary.com

Biblioteca Virtual en Salud (BVS) www.lilacs.bvsalud.org

Sciencedirect www.sciencedirect.com

US National Institutes of Health Ongoing Trials Register www.clinicaltrials.gov

7.5 Estrategias de búsqueda bibliográfica

Paso 1: Se realizó la identificación de términos de búsqueda (tesauros)

Se ingresó a la página web de los descriptores en ciencia de la salud (DeCS) <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>, se seleccionó la opción “Consulta al DeCS”, donde se inició la búsqueda de los tesauros que fueron utilizados en esta revisión sistemática, para esto hicimos uso de las variables PICO.

Paso 2: Comprobación de similitud de tesauros con descriptores DeCS y MeSH.

A continuación, se procedió a encontrar la similitud de los descriptores ya encontrados en DeCS y se compararon con los descriptores MeSH en su página web <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>, haciendo uso del identificador único, habiendo confirmado la similitud de los tesauros se tendrá definido los términos de búsqueda que se utilizaron.

Variable PICO	Identificador único	Descriptor DeCS	Descriptor MeSH
Adulto	D000328	Adult	Adult
Endocarditis	D004696	Endocarditis	Endocarditis
Staphylococcus aureus	D013211	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus
Daptomicina	D017576	Daptomycin	Daptomycin
Vancomicina	D014640	Vancomycin	Vancomycin
Efectividad	D016896	Treatment outcome	Treatment outcome

Paso 3: Construcción y definición de la cadena de búsqueda, para esto se hizo uso de los distintos tesauros ya sean solo y combinados, también se utilizaron operadores boléanos como (AND, OR) y distintas estrategias de búsqueda como calificadores de campo, truncamiento, uso de paréntesis. Los cuáles se presentarán a continuación:

Uso de operadores boléanos: En esta revisión se utilizaron los operadores boléanos (AND, OR).

1. “Daptomycin” **AND** “endocarditis”
2. “Vancomycin” **OR** “daptomycin” **AND** “Endocarditis”

Calificadores de campo: Para hacer más específica la búsqueda respecto a la localización de los términos en el texto del artículo, se utilizaron los siguientes calificadores de campo **[TI]** Title, **[TIAB]** Title/Abstract, estas abreviaturas fueron aplicadas después del término de búsqueda.

1. “Daptomycin” AND “treatment outcome” [TIAB]
2. “Staphylococcus aureus” AND “endocarditis” [TIAB]

Truncamiento: Para maximizar los resultados de búsqueda se recurrió al truncamiento y así se redujo el termino de búsqueda a su raíz, haciendo uso de un asterisco (*) al final del término.

1. Endocar*

2. Vanco*

Uso de paréntesis: Se utilizaron debido a que nuestra cadena de búsqueda incluye tres o más tesauros, a fin de controlar como se va a ejecutar la búsqueda.

1. (((“Treatment outcome” “Daptomycin”) OR (“Treatment outcome” “Vancomycin”)) AND (“Endocarditis”))).

Paso 4: Aplicación de estrategias de búsqueda

Se utilizaron los descriptores Medical Subject Headings (MeSH) de MEDLINE, utilizando el metabuscador PubMed y los Descriptores en Ciencia de la Salud (DeCS) para la Biblioteca virtual de salud (BVS), inicialmente se realizó la búsqueda de cada término por separado, luego se procedió a combinarse cada uno de ellos con las estrategias de búsqueda antes mencionada y así generar la siguiente cadena de búsqueda:

Cadena de búsqueda

((“Endocarditis” AND “Staphylococcus aureus”) AND ((“daptomycin” OR “vancomycin”) AND (“treatment outcome”))).

Los filtros establecidos para esta estrategia de búsqueda fueron:

Pacientes adultos de 18 años o más.

Año de publicación 2000-2020.

Estudios realizados en humanos.

7.6 Período de búsqueda bibliográfica

El estudio se realizó de junio a octubre de 2020 y tuvo una duración de cuatro meses, los tres primeros meses fueron designados para la búsqueda exhaustiva e identificación de estudios potenciales en los diferentes recursos antes mencionados mediante diferentes técnicas de búsqueda avanzada. En los meses restantes se continuó con el proceso de cribado y elección de los artículos.

7.7 Método revisión bibliográfica

En esta fase se dió el inicio de depuración de la información, donde se aplicaron los criterios de selección, este proceso se llevó a cabo mediante la aplicación de filtros y lectura atenta de títulos y resúmenes de cada uno de estos estudios y se eliminó aquellos que no cumplan con los criterios.

Con el propósito de seleccionar estudios que presenten calidad metodológica, a cada uno de ellos se le aplicó la herramienta STROBE Checklist para estudios epidemiológicos (transversales y cohortes) y CONSORT Checklist para los ensayos clínicos, a cada ítem de las listas se asignó 1 punto y los que no cumplieran 0 puntos, luego se sumaron para obtener el puntaje total, se incluyeron únicamente los estudios que presenten un puntaje STROBE/CONSORT mayor a 10 puntos. (Ver anexo 2, 3 y 4).

Para la evaluación de la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones se hizo uso del sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

7.8 Proceso de extracción de datos

En esta revisión sistemática, la técnica de análisis se efectuó por medio de tablas de resumen, esto se realizó mediante búsqueda de características particulares en cada artículo, siendo estas ya preestablecidas en las tablas de resumen, donde posteriormente se consignó la información más relevante de los estudios incluidos.

7.8.1 Tabla de resumen de hallazgos 1

DATOS DE PUBLICACIÓN							
ID	Autores	Tipo de publicación	Año de publicación	País	Idioma	Título del estudio	Publicado en:
01	Karchmer et al. (2006)	Artículo original	2006	Estados Unidos, Alemania y Hawai.	Inglés	Daptomycin vs Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis caused by Staphylococcus aureus.	The New England Journal of Medicine. N Engl J Med 2006; 355:653-65.
02	Durante-Mangoni et al. (2016)	Artículo original	2016	Italia	Inglés	Safety of treatment with high-dose daptomycin in 102 patients with infective endocarditis.	International Journal of Antimicrobial Agents Volume 48, Issue 1, July 2016;61-68
03	Almirante, (2010)	Artículo original	2010	España	Español	Experiencia Clínica del uso de daptomicina en España. Resultados del registro EUCORE.	Elsevier Medicina Clínica 2010;135(Supl3):23-28 MEDICINA
04	Russo et al. (2019)	Artículo original	2019	Italia	Inglés	Daptomycin-containing regimens for treatment of Gram- endocarditis	International Journal of Antimicrobial Agents 54 (2019) 423–434

05	Timerman et al. (2013)	Artículo original	2013	Brasil	Inglés	Brazilian experience in EU-CORE: Daptomycin registry and treatment of serious Gram positive infections	Brazilian journal of Infectious Diseases braz j infect dis 2013;17(6):647–653
06	Kanafani et al. (2010)	Artículo original	2010	Estados Unidos y Europa del Oeste.	Inglés	Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis.	Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(8):498–503
07	Rehm et al. (2008)	Artículo original	2008	Estados Unidos	Inglés	Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteremia and endocarditis due to Staphylococcus aureus: Subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates	Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 62, 1413–1421
08	Dohmen et al. (2013)	Artículo original	2013	Alemania, Grecia, Austria, Francia, España, Reino Unido, Italia.	Inglés	Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: Results from a European registry	Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2013) 68,1-7

09	Kullar et al. (2013)	Artículo original	2013	Estados Unidos	Inglés	A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis	Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2013; 68: 2921–2926
10	Bokesh, (2018)	Artículo original	2018	Estados Unidos	Inglés	Efficacy and Safety Study of Cubicin® With and Without Combination Therapy in S. Aureus Infective Endocarditis (SAIE). NCT00638157	Clinicaltrials.gov
11	(Cosgrove et al., 2009).	Artículo original	2009	Estados Unidos, Europa.	Inglés	Initial Low-Dose Gentamicin for Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic	Clinical Infectious Diseases 2009;48:713–21

7.8.2 Tabla de resumen de hallazgos 2

Contenido de publicación								
Nº Art. (ID)	Diseño de investigación	Período, muestra	VARIABLES estudiadas	Principales resultados	Conclusiones del estudio	Calidad de evidencia GRAD E	Puntaje STRO BE	Puntaje CONSO RT
01	Ensayo clínico aleatorizado	8/2002 - 2/2005. 64 pacientes	Edad Sexo Antecedentes personales patológicos	Edad promedio para el grupo de daptomicina: 50.5 años, para el grupo de la terapia estándar: 55 años. Sexo: Para el grupo de daptomicina un 34% (17) eran de sexo femenino, para el grupo comparado 30% (13) eran de sexo femenino. APP: El APP más frecuente en los pacientes fue SIRS con un 75.7% (22) para el grupo de vancomicina o penicilinas anti estafilocócicas y un 74.2% (24) para daptomicina, seguido de diabetes con un 36.7% (12) para	En conclusión, nuestros resultados sugieren que la daptomicina a una dosis de 6 mg por kilogramo una vez al día no es inferior a la terapia estándar para el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis del lado derecho causadas por MSSA o MRSA.	Alta	N/A	25

			<p>Eficacia</p> <p>Efectos adversos</p>	<p>daptomicina y un 36.5% (11) para vancomicina o PAS y por ultimo el uso de drogas IV con un 21.7% (6) para vancomicina o PAS y un 20.8% (7) para daptomicina.</p> <p>Eficacia: Se mostró 42 días después del final del tratamiento, para 15 de 34 pacientes tratados con daptomicina, en comparación con 12 de 30 pacientes tratados con terapia estándar (44.2% frente 41.7%).</p> <p>Efectos adversos: De 34 pacientes tratados con daptomicina 17 presentaron efectos adversos (51.7%), al igual que 13 de 30 pacientes en el grupo tratado con terapia estándar (44.8%). Las elevaciones de CPK fueron significativamente más común en el grupo de daptomicina que en el grupo de</p>				
--	--	--	---	---	--	--	--	--

				<p>terapia estándar (25% frente a 12.5%. En comparación con los pacientes que recibieron daptomicina, significativamente más pacientes que recibieron terapia estándar tenía insuficiencia renal como evento adverso (18,1 por ciento vs 6,7 por ciento).</p> <p>Fracaso terapéutico: Las tasas generales de fracaso de la daptomicina y la terapia estándar fue similares 55,8% (19) y 58,3% (17), respectivamente.</p>				
02	Observación descriptiva.	2007-2014 102 pacientes	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Eficacia</p>	<p>Edad: El rango de edades se encuentra entre 18-87 años, con una media de 61.5 años.</p> <p>Sexo: Un 54 de 102 pacientes (65.7%) son del sexo masculino.</p> <p>Eficacia: Se observó mejoría clínica y microbiológica en 93 (91.2%) de 102</p>	En conclusión, nuestra experiencia clínica sugiere que la daptomicina, debido a su muy buena tolerabilidad, es una opción valiosa para el tratamiento de pacientes enfermos con EI con múltiples	Baja	22	

			<p>Antecedentes personales patológicos</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Fracaso terapéutico</p>	<p>pacientes tratados con daptomicina.</p> <p>APP: El APP mas frecuente entre los pacientes fue IC con un 49% (50), seguido de ERC con un 27.5% (28), diabetes con un 23.5% (24) y neoplasias con un 13% (14).</p> <p>Efectos adversos: En 15 pacientes (14.8%) experimentaron elevación de CPK. En 9 (8.9%) pacientes cursaron con nefrotoxicidad. Un (15.7%) 16 pacientes presentaron eosinofilia. Dos pacientes (2%) presentaron exantema y otros dos pacientes (2%) presentaron dermatitis.</p> <p>Fracaso terapéutico: En 4 pacientes (4,9%) se observó una respuesta microbiológica a la daptomicina seguida de un resultado desfavorable. Se observó fallo</p>	<p>comorbilidades. La toxicidad muscular es clínicamente insignificante y, lo que es más importante, no se produce una toxicidad renal significativa con la daptomicina. Los eosinófilos deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento.</p>			
--	--	--	---	--	---	--	--	--

				microbiológico y clínico de daptomicina en 3 pacientes (3,9%).				
03	Observación descriptiva.	2006-2008 49 pacientes	Edad Sexo Antecedentes personales patológicos Eficacia Efectos adversos Fracaso terapéutico	<p>Edad: La edad media fue de 67 años.</p> <p>Sexo: Los pacientes tratados con daptomicina 30 (61%) eran del sexo masculino.</p> <p>APP: La APP mas frecuente fue ERC con un 33% (16), seguido de neoplasias 23% (11).</p> <p>Eficacia: En 38 de 49 pacientes (77%), se obtuvo eficacia clínica ya que los pacientes respondieron favorablemente al tratamiento con daptomicina.</p> <p>Efectos adversos: No se detectaron efectos adversos que obligaran a la retirada del fármaco, aunque en 1 (2.1%) caso se observó incremento de la cifra de CKP.</p> <p>Fracaso terapéutico: La tasa de fracaso terapéutico fue de 23% (11).</p>	La experiencia clínica del uso rutinario de la daptomicina en nuestro país, sugiere que es un antibiótico eficaz y seguro para el tratamiento de diversas infecciones clínicas, potencialmente graves, causadas por microorganismos grampositivos, con la inclusión de especies resistentes a los antimicrobianos de primera línea.	Baja	22	

04	Cohorte	2010-2018 145 pacientes	Edad	<p>Edad: Las medianas fueron similares tanto como para el régimen que no contiene daptomicina 67.4 años, como para el régimen que contiene daptomicina 68.3 años.</p> <p>Sexo: En el grupo que no contiene daptomicina el sexo predominante fue masculino con 64 (64%) de 100 pacientes, de igual manera que en el grupo que contiene daptomicina con 33 (73.3%) de 45 pacientes.</p> <p>APP: Los APP mas frecuentes entre los pacientes fue ERC con un 32.5% (32) para el grupo de daptomicina y un 42.7% (19) para el grupo de betalactámicos o cefalosporinas, Diabetes con un 28.1% (28) para el grupo de daptomicina y un 23.3% (10) para el grupo comparador.</p>	En comparación con los no DCR (régimen que no contiene daptomicina), el uso de DCR (régimen que contiene daptomicina) de un solo fármaco o de múltiples fármacos se asocia con una menor mortalidad a los 30 días y una menor tasa de fracaso.	Moderada	22	
-----------	---------	-------------------------------	------	--	--	----------	----	--

			Fracaso terapéutico	<p>La IC en un 14.2% (14) para daptomicina y un 19.4% (8) para el grupo comparado. Las neoplasias con un 10.2% (10) para la daptomicina y un 5.8% (2) para el grupo comparado. Solo un 5.3% (5) se encontraban en diálisis en el grupo de daptomicina, en el grupo comparado no se reportaron pacientes en diálisis.</p> <p>Fracaso terapéutico: En el grupo de régimen que no contiene daptomicina la tasa de falla terapéutica fue de 9.5% (13), mientras que en el grupo que contenía daptomicina fue de 3.3% (1).</p>				
05	Observación descriptiva.	2009-2011 48 pacientes	Edad Sexo	<p>Edad: Las edades estudiadas van de los 18- 96 años, con una media de 55 años.</p> <p>Sexo: De los 48 pacientes, 19 (40%) son de sexo femenino y 29 (60%) de sexo masculino.</p>	En conclusión, la daptomicina tiene alguna actividad contra una amplia gama de patógenos Gram positivos, incluidos los organismos resistentes a la	Baja	22	N/A

			<p>Antecedentes personales patológicos</p> <p>Eficacia</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Fracaso terapéutico</p>	<p>APP: El APP más frecuente entre los pacientes fue la diabetes con un 35% (16), seguido de hipertensión con un 34.2% (16), un 10% (5) se encontraban en diálisis y la IC un 8.3% (5).</p> <p>Eficacia: La tasa de éxito clínico fue favorable para daptomicina con 40 de 48 pacientes (84%).</p> <p>Efectos adversos: Tres pacientes (5.8%) presentaron reacciones adversas y 2 (4.2%) sufrieron efectos adversos severos como la muerte. Los EA probablemente relacionados con la daptomicina fueron asistolia ventricular, hemorragia digestiva alta y aumento de CPK.</p> <p>Fracaso terapéutico: La tasa de falla terapéutica de daptomicina fue de 16.7% (8).</p>	<p>meticilina, la vancomicina y otros agentes actualmente disponibles.</p>			
--	--	--	---	--	--	--	--	--

			<p>Efectos adversos</p> <p>Fracaso terapéutico</p>	<p>similares en ambos brazos 9 (32.1%) para daptomicina frente a 9 (36%) del grupo comparador.</p> <p>Efectos adversos: Se observaron aumentos en los niveles de CPK en el 12% (3) de los pacientes que tomaban daptomicina y en el 4% (1) de los que recibieron terapia estándar. Por el contrario, la toxicidad renal se produjo en el 21% (5) de los pacientes del grupo de comparación y en el 15% (4) de los pacientes del grupo de daptomicina.</p> <p>Fracaso terapéutico: Las tasas generales de fracaso de la daptomicina y la terapia estándar fueron comparables 54% (15) vs un 56% (14).</p>				
07	Ensayo clínico aleatorizado	2002-2005 89 pacientes	Edad	<p>Edad: Los rangos de edad estudiados en el grupo de daptomicina fueron de 22-86 años,</p>	Los casos de bacteriemia y endocarditis por MRSA continúan	Moderada		25

			<p>Sexo</p> <p>Antecedentes personales patológicos</p> <p>Eficacia</p>	<p>con una media de 57 años. Para el grupo de vancomicina + gentamicina las edades varían 25-91 años, con una mediana de 54 años.</p> <p>Sexo: El sexo masculino fue el más predominante con 23 de 45 pacientes (51%) en el grupo tratado con daptomicina, así como en el grupo comparador donde 25 de 43 pacientes (58%) eran de sexo masculino.</p> <p>APP: El APP más frecuente fue SIRS con un 78% (35) para daptomicina y un 77% (33) para vancomicina más gentamicina, el uso de drogas IV en un 61% (17) para daptomicina y un 26% (11) para el grupo comparado y la diabetes en un 28% (17) para daptomicina y un 42% (18) para el grupo comparado.</p> <p>Eficacia: Seis semanas después de</p>	<p>asociados con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Las razones son multifactoriales, incluidas las condiciones subyacentes del paciente, las características de S. aureus en sí y los problemas relacionados con la vancomicina, el estándar de oro histórico para el tratamiento de infecciones graves por MRSA. La daptomicina parece ser una opción terapéutica para pacientes con bacteriemia y endocarditis por MRSA.</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--	--

			Efectos adversos	<p>la conclusión de la terapia, el total la tasa de éxito fue del 44,4% (20) para los pacientes que recibieron daptomicina y del 32,6% (14) para los pacientes del grupo de vancomicina / gentamicina IC -8.3 a 32.1</p> <p>Efectos adversos: En el grupo de daptomicina 1 paciente (2.3%) presentó nefrotoxicidad, mientras que el grupo comparado 7 (16%). En el grupo de daptomicina 2 pacientes (4.5%) presentaron vómitos.</p>				
08	Observación descriptiva.	55 pacientes	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Antecedentes personales patológicos</p>	<p>Edad: Un 50% de la población era mayor o igual a 65 años y el restante era menor de 65 años.</p> <p>Sexo: Un total de 36 de 55 pacientes (65%) es del sexo masculino.</p> <p>APP: El APP más frecuente fue la hipertensión con un 29% (16), seguido de</p>	En pacientes con EI registrados en EU-CORE, la daptomicina se utilizó con mayor frecuencia como tratamiento de segunda línea después del fracaso del tratamiento. La mayoría de los pacientes con	Baja	22	

			<p>Eficacia</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Fracaso terapéutico</p>	<p>diabetes con un 19% (10), la ERC con un 13% (7), la IC con un 12% (6) y un 10% (5) se encontraban en diálisis.</p> <p>Eficacia: La tasa de éxito global fue de 80% (44).</p> <p>Efectos adversos: Se reportó aumento de CPK en 4 pacientes (7.3%) y nefrotoxicidad en 5 pacientes (17%).</p> <p>Fracaso terapéutico: La tasa de fracaso general fue del 20% (11).</p>	<p>endocarditis recibieron habitualmente daptomicina para el tratamiento de infecciones estafilocócicas. El éxito clínico fue alto en esta población difícil de tratar. El papel de dosis ≥ 8 mg / kg por día en el tratamiento empírico de la EI merece una mayor investigación.</p>			
09	Observación descriptiva.	55 pacientes	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Antecedentes personales patológicos</p> <p>Eficacia</p>	<p>Edad: Los rangos de edades estudiados fueron 44-63 años con una media de 53 años.</p> <p>Sexo: El sexo predominante fue masculino 55.7% (31).</p> <p>APP: El APP más frecuente fue el uso de drogas IV con un 60% (33), seguido de la ERC con un 24.3% (13) y la diabetes con un 21.4% (11).</p> <p>Eficacia: Un 85.9% (47 pacientes) fueron</p>	<p>En conclusión, la daptomicina en dosis altas, definida como ≥ 8 mg / kg / día, puede ser un antimicrobiano eficaz y seguro. Además, como se señaló anteriormente, es importante que nuestro estudio reveló que los pacientes tuvieron resultados exitosos con la</p>	Baja	22	

			<p>Efectos adversos</p> <p>Fracaso terapéutico</p>	<p>considerados como éxito clínico. Efectos adversos: Cuatro (7,1%) pacientes con niveles basales normales de CPK experimentaron una elevación de CPK. Fracaso terapéutico: La tasa global de fracaso fue de 14.1% (8).</p>	<p>terapia de daptomicina en dosis altas.</p>			
10	Ensayo clínico aleatorizado	24 pacientes	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Antecedentes personales patológicos</p>	<p>Edad: La media fue 39 años para el grupo de daptomicina sola y para el grupo de daptomicina más dosis inicial de gentamicina fue de 45 años. Sexo: En el grupo de pacientes que recibió daptomicina sola un 75% (9) eran de sexo masculino y en el grupo comparador que recibió daptomicina más gentamicina un 58.3% (7) eran de sexo masculino. APP: El APP más frecuente en ambos grupos fue el uso de drogas IV con un</p>	-	Baja		25

			<p>Eficacia</p> <p>Efectos adversos</p>	<p>100% (12) respectivamente, seguido de diabetes con un 29% (3) para daptomicina y un 17% (2) para daptomicina mas gentamicina y la ERC con 18.5 % (2) para daptomicina y un 15.3% (2) el grupo comparado.</p> <p>Eficacia: De 13 pacientes tratados con daptomicina 7 pacientes (56%) presentaron mejoría clínica y microbiológica, mientras que en el grupo comparador 6 (55%) de 11 pacientes presentaron mejoría clínica y microbiológica.</p> <p>Efectos adversos: Para el brazo de daptomicina 1 paciente (7.7%) presentó nauseas, otro paciente 1 (7.7%) presentó vómitos y 2 (15.4%) presentaron anemia, mientras que en el grupo comparado se presentaron nauseas</p>				
--	--	--	---	---	--	--	--	--

			Fracaso terapéutico	<p>en 2 (18.2%), vomito en 1 (11%) y anemia en 1 (11%). También se reportó en este grupo nefrotoxicidad en 1 paciente (11%), en otro paciente 1 (11%) aumento de CPK.</p> <p>Fracaso terapéutico: Se reportó fracaso terapéutico en 5 (44.5%) pacientes tratados en el grupo de daptomicina sola, y en 3 (27.3%) pacientes en el grupo de daptomicina más gentamicina.</p>				
11	Cohorte	236 pacientes	<p>Edad</p> <p>Sexo</p>	<p>Edad: Las edades incluidas en el brazo de los pacientes que recibieron gentamicina combinada con terapia estándar fueron de 21-91 años con una media de 52 años, mientras que en el grupo que solo recibió daptomicina las edades fueron de 22-87 años con una media de 53 años.</p> <p>Sexo: En el brazo de los pacientes que si recibieron de</p>	<p>En conclusión, la gentamicina en dosis baja inicial parece resultar en disfunción renal significativa cuando se usa con vancomicina o penicilinas anti estafilocócicas para el tratamiento de la bacteriemia y endocarditis por S. aureus.</p>	Moderada	22	

			<p>Antecedentes personales patológicos</p> <p>Efectos adversos</p>	<p>gentamicina combinada con terapia estándar 77 pacientes (59%) era de sexo masculino, mientras que en el grupo comparador 65 pacientes (61%) eran de sexo masculino.</p> <p>APP: El APP más frecuente fue el SIRS con un 77% (100) para daptomicina y un 73% (77) para vancomicina o PAS más gentamicina, seguido de diabetes con un 35% (46) para daptomicina y un 38% (40) para el grupo comparado.</p> <p>Efectos adversos: Se reportó nefrotoxicidad en 8 (7%) de 120 pacientes con daptomicina y en 21 pacientes (18.1%) receptores de vancomicina o penicilina antiestafilocócica más gentamicina.</p>				
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Los estudios preseleccionados que al final de la revisión fueron excluidos fueron presentados en una tabla de resumen que evidenció las características de estos, la cual tiene el siguiente diseño:

7.8.3 Tabla de resumen de hallazgos de estudios excluidos

ID	AUTORES	TÍTULO DEL ESTUDIO	CRITERIOS QUE NO CUMPLE	PUBLICADO EN:
01	Álvarez-Lerma y García-Arnilla (2009)	Daptomycin for the treatment of Gram-positive microorganisms in the critically-ill patient	Se analizan pacientes únicamente con bacteriemia endocarditis.	Medicina Clínica
02	Kaya et al. (2018)	Treatment of Gram-positive left-sided infective endocarditis with daptomycin	Estudio con una población pequeña de 14 pacientes.	Journal of Infection and Chemotherapy
03	Gentry et al. (1992)	Retrospective evaluation of therapies for Staphylococcus aureus endocarditis.	Publicado fuera de los años que se incluyen en esta revisión.	Pharmacotherapy
04	Levine et al. (1999)	Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis.	Publicado fuera de los años que se incluyen en esta revisión.	Annals of Internal Medicine
04	Seaton et al. (2016)	Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose	Reanálisis de un estudio previamente hecho.	Advances in Therapy.

		Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience		
05	Markowitz et al. (1995)	Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of Staphylococcus aureus infection.	Publicado fuera de los años que se incluyen en esta revisión.	Annals of Internal Medicine.
06	Del-Río et al. (2018)	Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus.	El tratamiento utilizado no se incluye en este estudio.	Clinical Infectious Diseases.
07	Vouillamoz et al. (2010)	Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multidrug-resistant enterococci.	El microorganismo estudiado no se incluye en este estudio.	Antimicrobial Chemotherapy

08	Pericás et al. (2006)	Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem versus vancomycin for complicated bacteraemia and endocarditis due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	El número de pacientes incluidos en el estudio es reducido.	Clinical Microbiology and Infection
09	Caron et al. (1998)	Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of <i>Enterococcus faecium</i> .	El estudio incluye un único paciente y fue publicado fuera de los años que se incluyen en esta revisión.	Antimicrobial Agents and Chemother.
10	Ramos et al. (1997)	Comparison of daptomycin, vancomycin, ampicillin-gentamicin for treatment of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant enterococci.	El estudio fue publicado fuera de los años que se incluyen en esta revisión y el patógeno estudiado no se incluye en la revisión.	Antimicrobial Agents and Chemother.

7.9 Control de sesgos entre los estudios

Dado que se tomaron estudios observacionales descriptivos, analíticos y experimentales (ensayos clínicos) se consideraron y se analizaron los posibles sesgos más frecuentes en esos diseños de investigación:

El sesgo de publicación que consiste en la incorporación de estudios no publicados en revisiones sistemáticas, los cuales deben ser excluidos porque sobrestiman el efecto real de una intervención. Este sesgo se controló, al no incluir como unidades de análisis, documentos denominados literatura gris, es decir, aquellos que no han sido publicados en revistas científicas, congresos o publicadas por asociaciones especializadas. También con la inclusión de estudios que favorezcan o desfavorezcan la eficacia del fármaco que pretendemos estudiar.

En cuanto a las limitantes encontradas en la presente revisión sistemática se menciona que la variable fracaso terapéutico no fue definida adecuadamente por los autores de los artículos clasificando a algunos pacientes como fracaso terapéutico cuando se presentaron situaciones de índole administrativa, como la falta de hemocultivo en la visita de prueba de cura, el abandono de la terapia por parte del paciente o la realización de cirugía de urgencia que interrumpió el seguimiento del paciente.

7.10 Análisis estadístico descriptivo

En la presente revisión sistemática, se realizó un análisis descriptivo de las principales variables obtenidas en los artículos científicos revisados, siendo estas:

1. Características demográficas (edad, sexo y antecedentes personales patológicos).
2. Resultados concernientes al uso de los fármacos eficacia, efectos adversos.
3. Fracaso terapéutico.

Para ellos se cuantificaron los resultados más comunes, presentándose en tablas de salida de frecuencias absolutas y relativas.

7.11 Consideraciones éticas

La ética constituye un aspecto relevante en las investigaciones científicas por lo cual prevalece en esta revisión sistemática los principios éticos de la declaración Helsinki y los principios bioéticos, en cuanto a el principio de autonomía serán únicamente incluidos los estudios donde los pacientes hayan firmado previamente un consentimiento informado y que participen voluntariamente.

El principio de beneficencia y no-maleficencia en esta revisión sistemática, se enfoca en el análisis de un esquema antibiótico adecuado en pro de la salud de los pacientes con endocarditis infecciosa, de igual manera los estudios a revisar en esta investigación deberán cumplir con las normas éticas básicas, no incurriendo en infligir daños a los individuos involucrados en las investigaciones. En esta revisión sistemática de intervención se contempla el principio de justicia, ya que únicamente se incluyen estudios que mantengan la equidad de cargas y beneficios con resultados diferenciales para grupos con variados niveles de desigualdad.

Cabe mencionar que no existe conflicto de interés en este estudio, las observaciones y comentarios derivados de esta revisión pertenecen únicamente a la autora y no representa la ideología, ni el pensamiento de la Universidad Católica Redemptoris Mater UNICA.

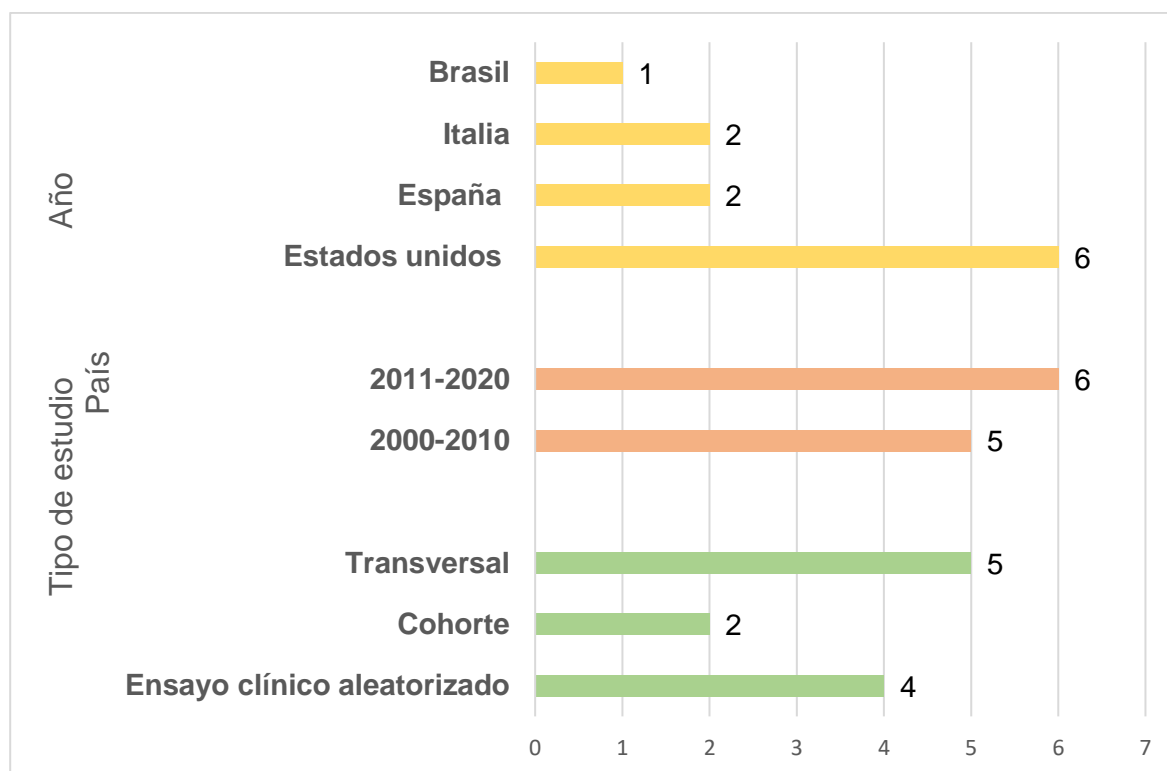
VIII. Resultados, análisis y discusión

Tabla 1 Características generales de los estudios incluidos

Variable	n	%
Tipo de estudio		
Ensayo clínico aleatorizado	4	36.5
Cohorte	2	18.2
Transversal	5	45.5
Año de publicación		
2000-2010	5	45.5
2011-2020	6	54.5
País		
Estados unidos	6	54.5
España	2	18.2
Italia	2	18.2
Brasil	1	9.1

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 1 Características generales de los estudios incluidos



Fuente: Tabla 1

Resultados: Dentro de las características generales de los estudios incluidos el tipo de estudio más frecuente fue el transversal con un 45.5% (5), seguido del ensayo clínico aleatorizado con un 36.5% (4) y por último cohorte con un 18.2% (2). En cuanto al año de publicación se reportó que la mayoría de los estudios fueron publicados entre 2011-2020 con un 54.5% (6), seguido de los estudios publicados entre los años 2000-2010 con un 45.5% (5). El país donde se publicaron la mayor cantidad de estudios fue Estados Unidos con 54.4% (6), seguido de España e Italia con 18.2% (2) respectivamente y por último Brasil con un 9.1% (1).

Discusión de los resultados

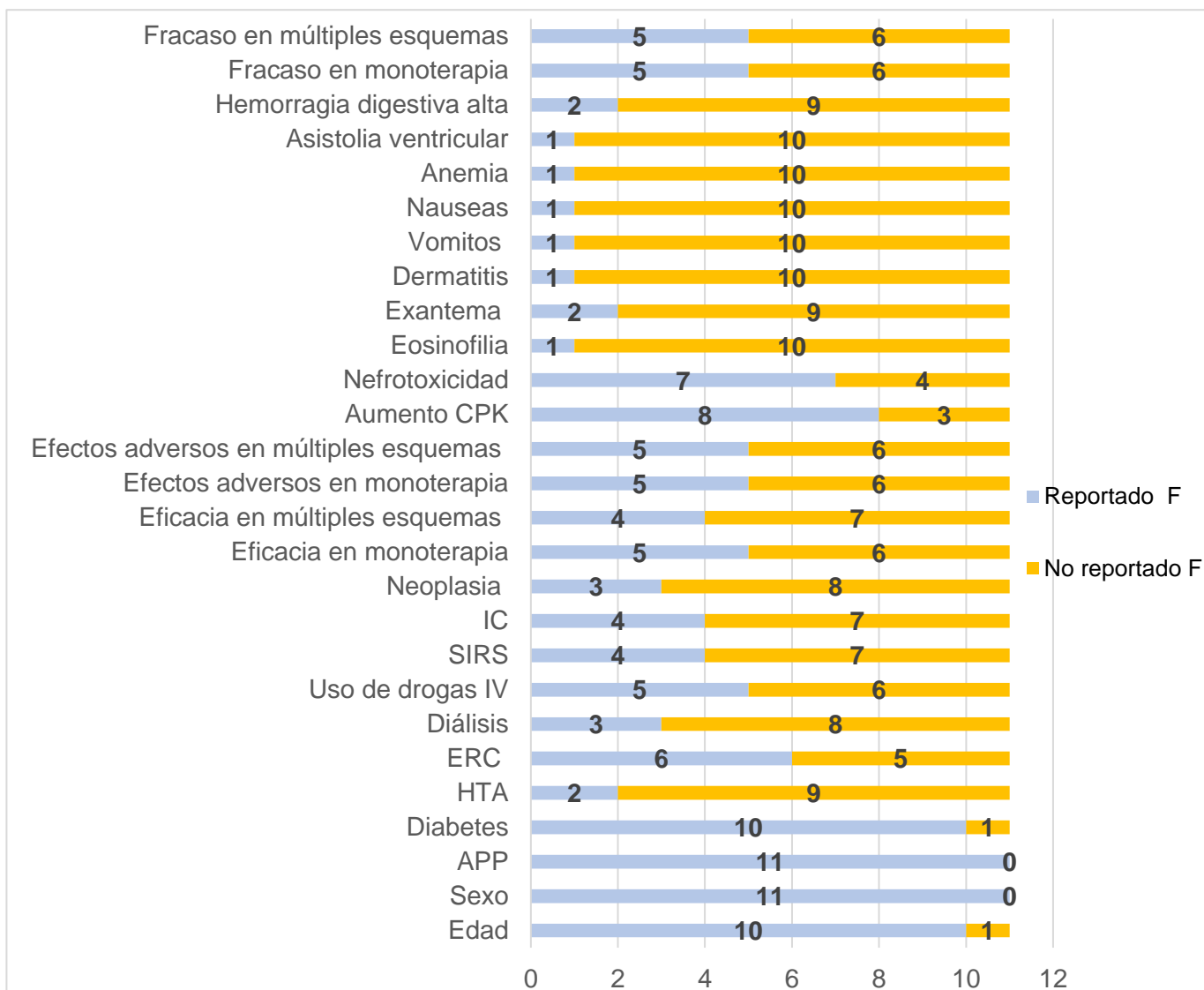
En el gráfico se nos muestra que la mayoría de los estudios fueron de tipo transversal, el país de origen de los artículos que predominó fue Estados Unidos, en su mayoría los estudios fueron publicados entre el 2011-2020, lo que coincide con el estudio de Martí-Carvajal et al. (2020), donde se nos reporta que la mayoría de los estudios fueron realizados en los Estados Unidos, sin embargo, en diferentes años de publicación y con diferente tipo de diseño, esta diferencia podría deberse a que los criterios de inclusión de esta revisión fuesen más estrictos con respecto al año de publicación y al diseño de los estudios.

Tabla 2 Tabla de variables reportadas y no reportadas en los estudios incluidos.

Variable	Reportado		No reportado		Total	
	F	%	F	%	F	%
Edad media	10	90.9	1	9.1	11	100
Sexo	11	100	0	0	11	100
APP	11	100	0	0	11	100
Diabetes	10	90.9	1	9.1	11	100
HTA	2	18.2	9	81.8	11	100
ERC	6	54.5	5	45.5	11	100
Diálisis	3	27.3	8	72.7	11	100
Uso de drogas IV	5	45.5	6	54.5	11	100
SIRS	4	36.4	7	63.6	11	100
IC	4	36.4	7	63.6	11	100
Neoplasia	3	27.3	8	72.7	11	100
Eficacia en monoterapia	5	45.5	6	54.5	11	100
Eficacia en esquemas múltiples	4	36.4	7	63.6	11	100
Efectos adversos en monoterapia	5	45.5	6	54.5	11	100
Efectos adversos en esquemas múltiples	5	45.5	6	54.5	11	100
Aumento CPK	8	72.7	3	27.3	11	100
Nefrotoxicidad	7	63.6	4	36.4	11	100
Eosinofilia	1	9.1	10	90.9	11	100
Exantema	2	18.2	9	81.8	11	100
Dermatitis	1	9.1	10	90.9	11	100
Vómitos	1	9.1	10	90.9	11	100
Náuseas	1	9.1	10	90.9	11	100
Anemia	1	9.1	10	90.9	11	100
Asistolia ventricular	1	9.1	10	90.9	11	100
Hemorragia digestiva alta	2	18.2	9	81.8	11	100
Fracaso en monoterapia	5	45.5	6	54.5	11	100
Fracaso en esquemas múltiples	5	45.5	6	54.5	11	100

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 2 Variables reportadas y no reportadas en los estudios incluidos.



Fuente: Tabla 2.

Resultados: La media de edad fue reportada en el 90.9%(10) de los artículos incluidos. El sexo fue reportado en el 100% (11) estudios incluidos. Los APP en general fueron reportados en el 100% de los estudios, individualmente el APP más frecuente fue la diabetes en el 91%(10), seguido de la ERC en el 54.5% (6). La eficacia de la daptomicina en monoterapia se mostró en el 45.5% (5) de los estudios y la eficacia de daptomicina en esquemas múltiples fue mostrada en el 36.4%(4). Los efectos adversos de daptomicina fueron reportados en el 54.5% (5) de los artículos, siendo el más frecuente el aumento de CPK identificado en el 72.7% (8), seguido de la

nefrotoxicidad en el 63.6% (7). En lo que respecta al fracaso al tratamiento esta variable fue reportada en el 45.5% (5) de los estudios.

Discusión de los resultados

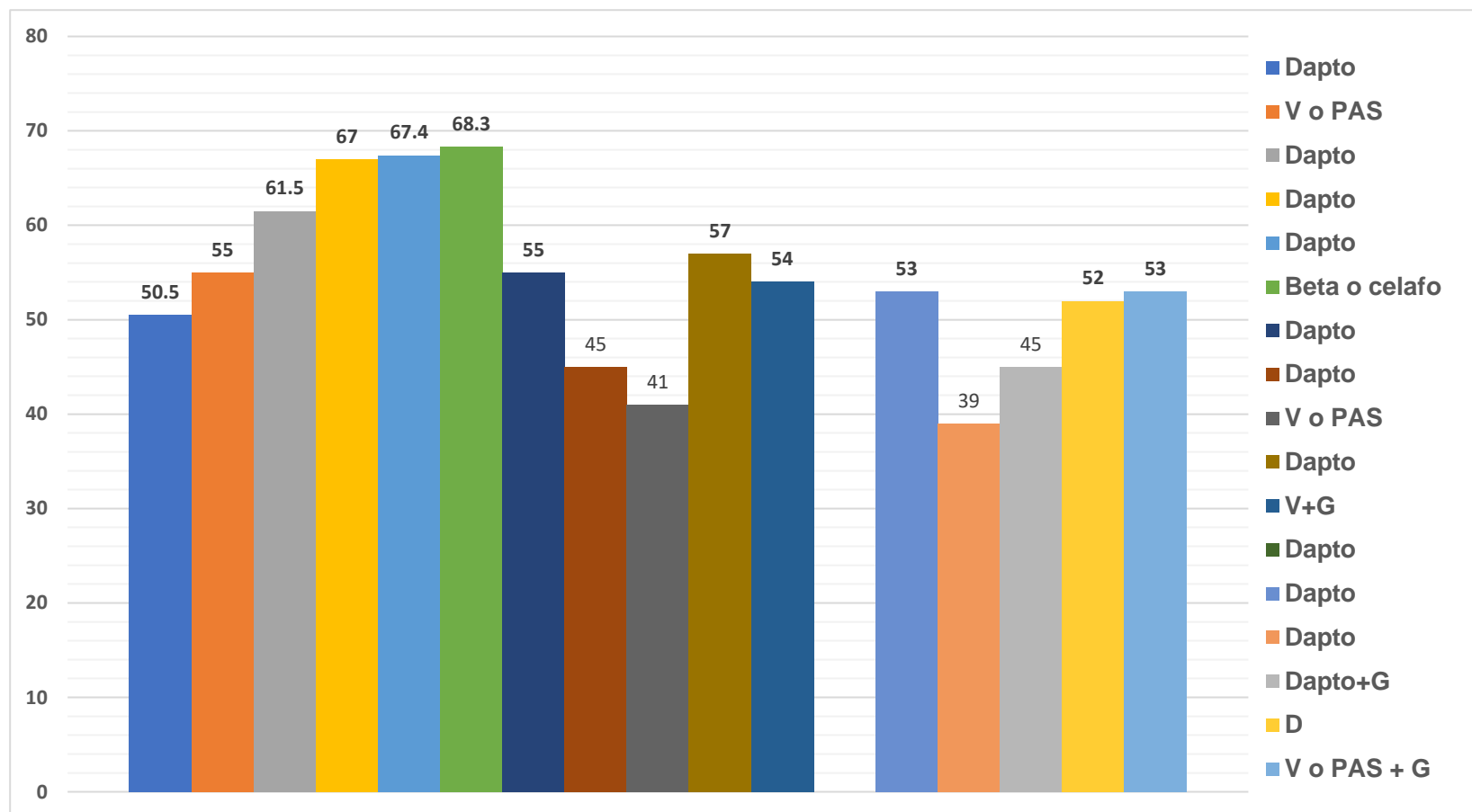
Al analizar en general las variables fueron reportadas en la mayoría de los 11 artículos incluidos, de igual manera cada una de las variables estudiadas fueron medidas en el estudio de Falagas et al. (2007) a diferencia que, también se estudió el microorganismo causante de la endocarditis infecciosa, variable que no fue tomada en cuenta en esta revisión ya que se delimitó el estudio a endocarditis causadas por *Staphylococcus aureus*.

Tabla 3: Media de edad de los participantes de los estudios

Autores	Tramamiento	Media de edad
Karchmer et al. (2006)	Daptomicina	50.5
	Vancomicina o penicilina anti estafilocólicas	55
Durante Mangoni et al. (2016)	Daptomicina	61.5
Almirante (2010)	Daptomicina	67
Russo et al. (2019)	Daptomicina	67.4
	Beta o cefalo	68.3
Timerman et al (2013)	Daptomicina	55
Kanafani et al. (2010)	Daptomicina	45
	Vancomicina o penicilinas anti estafilocólicas	41
Rehm et al. (2008)	Daptomicina	57
	Vaconmicina + gentamicina	54
Dohmen et al. (2013)	Daptomicina	-
Kullar et al. (2013)	Daptomicina	53
Boskesh (2018)	Daptomicina	39
	Daptomicina + gentamicina	45
Cosgrove et al. (2019)	Daptomicina	52
	Vancomicina o PAS + gentamicina	53

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 3 Media de edad de los participantes de los estudios



Fuente: Tabla 3

Resultado: Se encontró que la media de edad de los participantes en los estudios incluidos osciló entre los 50.5 años y 68.3 años, Cabe señalar que en el estudio de Dohmen et al. (2013) no se reportó la edad media de los participantes.

Discusión de los resultados

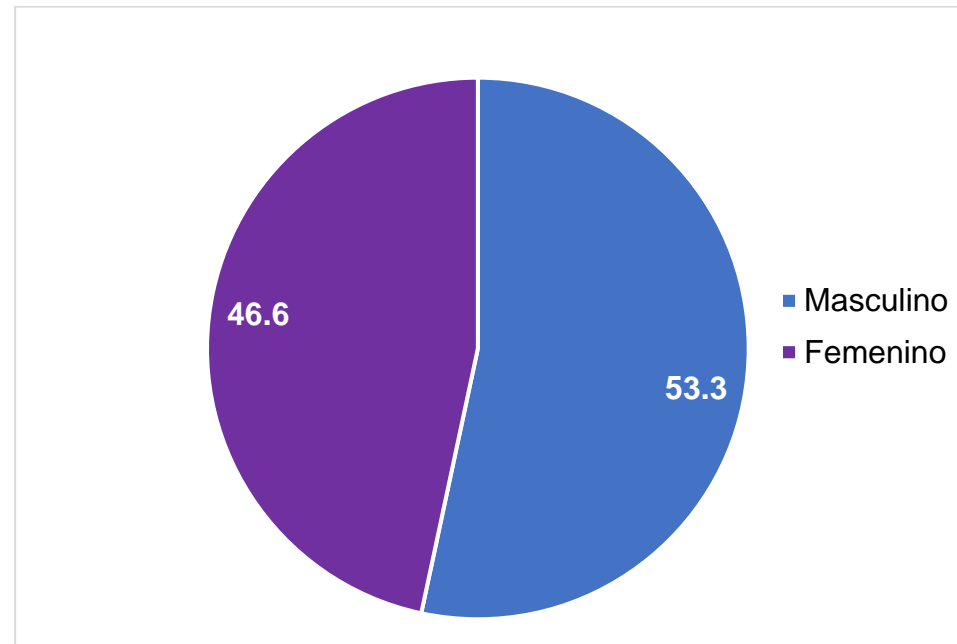
Al examinar las características clínicas de los pacientes en los estudios incluidos, se evidenció que la edad media se encontraba entre los 50.5 a 68.3 años, lo que coincide con los datos encontrados en Fernández-Hidalgo y Almirante (2012) en el que se registró que la edad media oscilaba entre los 57.8 y 65.3 años. Esto se asocia a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar lesiones endocárdicas por cardiopatías previas asociadas o no a sus comorbilidades y a una mayor necesidad de cuidados asociados a la salud, a esto se suma el compromiso inmunológico que presentan que los vuelve susceptible a las bacteriemias y por consiguiente a una colonización del tejido endocárdico.

Tabla 4 Sexo de los participantes de los estudios

Sexo	n	%
Masculino	491	53.3
Femenino	429	46.6
Total	920	100

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 4 Sexo de los participantes de los estudios



Fuente: Tabla 4

Resultado: Tomando en cuenta el total de participantes incluidos en los 11 artículos revisados 100%; se encontró que un 53.3% (491) de los participantes eran de sexo masculino y un 46.6% (429) del sexo femenino.

Discusión de los resultados

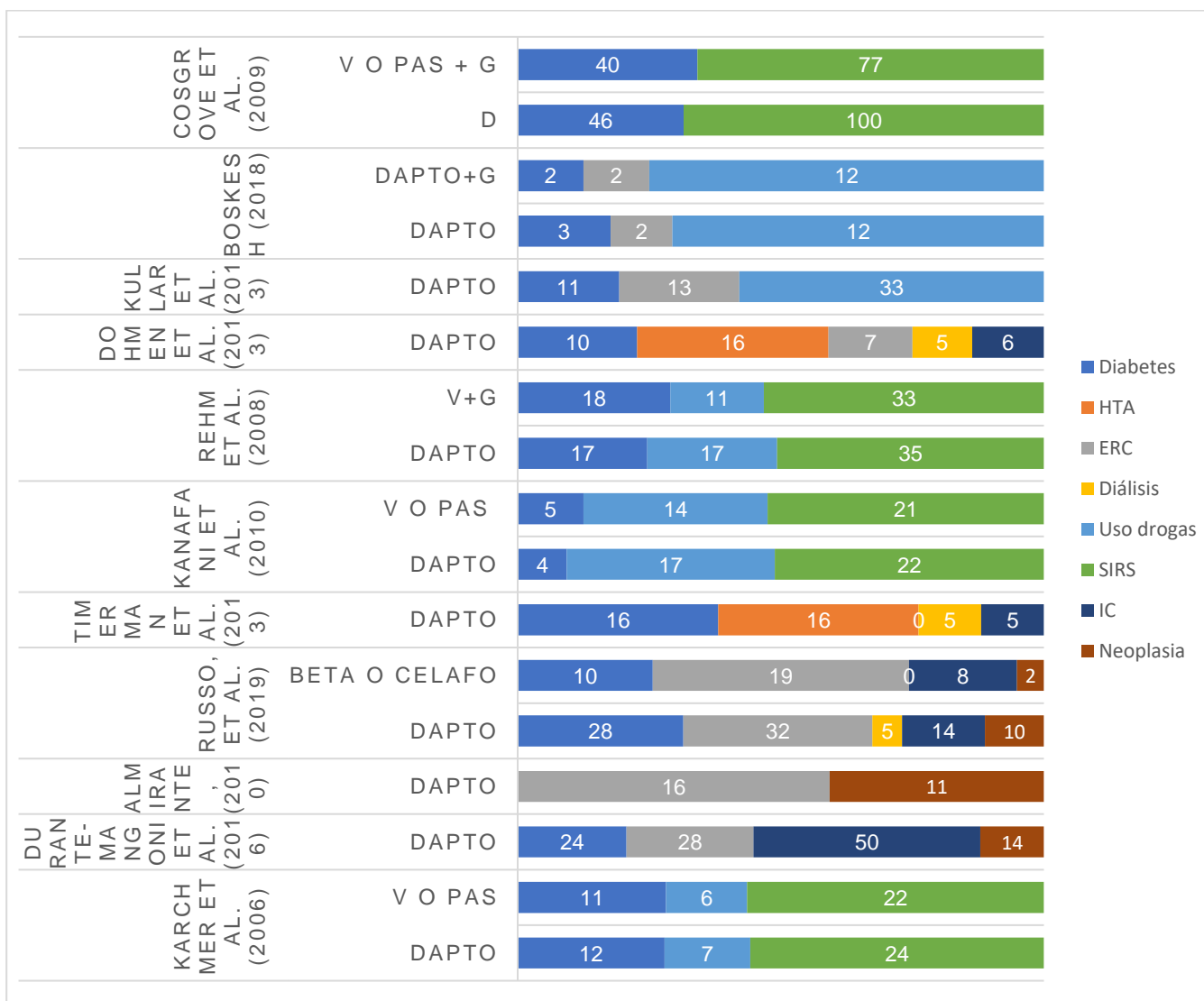
De igual manera en cuanto al sexo, en donde se reveló que el más predominante en los 11 artículos incluidos era el masculino con un 53.3%, lo que coincide con lo descrito por la Sociedad Argentina de Cardiología (2016) que expresó que en el sexo masculino suele presentarse con mayor frecuencia la endocarditis con respecto al sexo femenino a una razón de 2:1.

Tabla 5 Antecedentes personales patológicos de los participantes de los estudios

Estudios	Karchmer et al. (2006)		Durant e-Mango ni et al. (2016)	Almirante, (2010)	Russo, et al. (2019)		Timerman et al. (2013)	Kanafani et al. (2010)		Rehm et al. (2008)		Dohmen et al. (2013)	Kullar et al. (2013)	Boskesh, (2018)		Cosgrove et al. (2009)	
	Dapto % (n)	V o PAS % (n)	Dapto % (n)	Dapto % (n)	Dap % (n)	Beta o celaf o % (n)	Dapto % (n)	Dapto % (n)	V o PAS % (n)	Dapto % (n)	V+G % (n)	Dapto % (n)	Dapto % (n)	Dapto % (n)	D+G % (n)	D % (n)	V o PAS + G % (n)
Diabetes	36.7% (12)	36.5% (11)	23.5% (24)	-	28.1% (28)	23.3% (10)	35% (16)	14% (4)	20% (5)	28% (17)	42% (18)	19% (10)	21.4% (11)	29% (3)	17% (2)	35% (46)	38% (40)
HTA	-	-	-	-	-	-	34.2% (16)	-	-	-	-	29% (16)	-	-	-	-	-
ERC	-	-	27.5% (28)	33% (16)	32.5% (32)	42.7% (19)	-	-	-	-	-	13% (7)	24.3% (13)	18.5% (2)	15.3% (2)	-	-
Diálisis	-	-	-	-	5.3% (5)	0	10% (5)	-	-	-	-	10% (5)	-	-	-	-	-
Uso drogas IV	20.8% (7)	21.7% (6)	-	-	-	-	-	61% (17)	56% (14)	61% (17)	26% (11)	-	60% (33)	100% (12)	100% (12)	-	-
SIRS	74.2% (24)	75.7% (22)	-	-	-	-	-	79% (22)	84% (21)	78% (35)	77% (33)	-	-	-	-	77% (100)	73% (77)
IC	-	-	49% (50)	-	14.2% (14)	19.4% (8)	8.3% (5)	-	-	-	-	12% (6)	-	-	-	-	-
Neoplasia	-	-	13% (14)	23% (11)	10.2% (10)	5.8% (2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 5 Antecedentes personales patológicos de los participantes de los estudios



Fuente: Tabla 5.

Resultado: En cuanto a los antecedentes personales patológicos más relevantes, se encontró que Karchmer et al. (2006) reportó que en el grupo de tratamiento con daptomicina un 74.2% (24) tenía SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), un 36.7% (11) tenía diabetes mellitus y un 20.8% (7) eran usuarios de drogas IV mientras que en el grupo de tratamiento con vancomicina o PAS (penicilinas anti estafilocócicas) un 75.7% (22) tenía SIRS, un 36.5% (11) tenía diabetes mellitus y un 21.7% (6) eran usuarios de drogas IV. El estudio de Durante-Mangoni et al. (2016) se mostró que un 49.9% (50) de los pacientes tenía IC (Insuficiencia cardíaca), un 27.5% (28) tenía ERC (Enfermedad renal crónica), un 23.5% (24) tenía diabetes. En el estudio de Almirante (2010) se observó que un 33% (16) padecían de ERC y un 23% (11) de neoplasia. En el estudio de Russo et al. (2019) se reportó, para el grupo con daptomicina que un 28.1% (28) padecía de diabetes, un 32.5% (32) padecía de ERC mientras que, en el grupo de betalactámicos o cefalosporinas 42.7% (19) padecía de ERC, un 23.3% (10) padecía diabetes.

En el estudio de Timerman et al. (2013) se evidenció que un 35% (16) padecía de diabetes, un 34.2% (16) eran hipertensos. En el estudio de Kanafani et al. (2010) se reportó que para los pacientes en el grupo de tratamiento de daptomicina un 79% (22) tenía SIRS, un 61% (17) eran usuarios de drogas IV y un 14% (4) eran diabéticos mientras que, los pacientes del grupo de tratamiento de vancomicina o PAS un 84% (21) tenía SIRS, un 56% (14) eran usuarios de drogas IV y un 20% (5) eran diabéticos. El estudio de Rehm et al. (2018) reportó que en el grupo con daptomicina que un 78% (35) tenía SIRS, un 61% (17) eran usuarios de drogas IV y un 28% (17) eran diabéticos mientras que en el grupo con vancomicina más gentamicina un 77% (33) tenía SIRS, un 42% (18) eran diabéticos y un 26% (11) eran usuarios de drogas IV. En el estudio Dohmen et al. (2013) se reportó que un 29% (16) eran hipertensos y un 19% (10) eran diabéticos. El estudio Kullar et al. (2013) informó que un 60% (33) tenía SIRS, el 24.3% tenía ERC y un 21.4% (11) eran diabéticos.

En el estudio de Bokesh (2018) se encontró que el 100% (12) de los pacientes tratados con daptomicina eran usuarios de drogas IV, un 29% (3) eran diabéticos y 18.5% (2) tenía ERC; en el grupo tratado con daptomicina más gentamicina

un 100% (12) eran usuarios de drogas IV, un 17% (2) eran diabéticos y un 15.3% (2) tenía ERC. En el estudio Cosgrove et al. (2009) se observó que en el 77% (100) del grupo con daptomicina tenía SIRS y el 35% (46) eran diabéticos mientras que en el grupo comparador un 73% (77) tenía SIRS y un 38% (40) eran diabéticos.

Discusión de los resultados

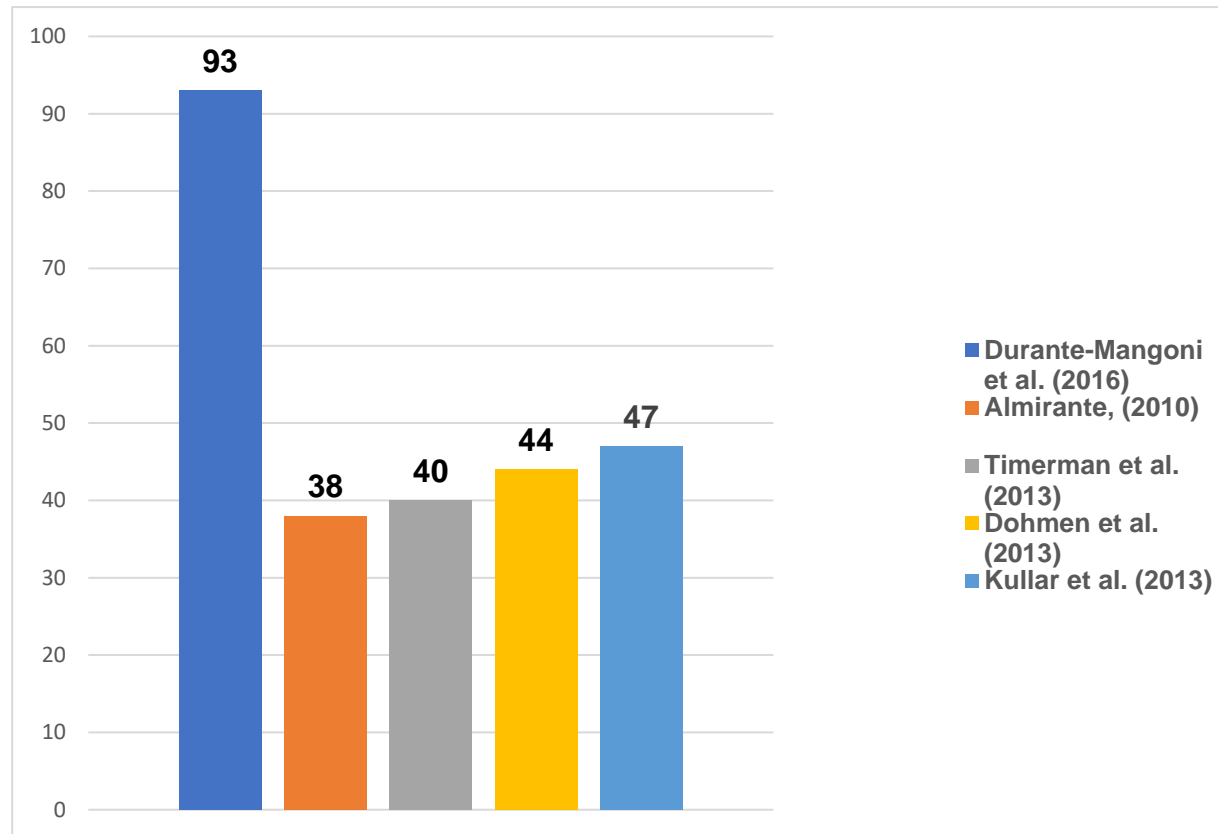
En cuanto a los antecedentes personales patológicos de los pacientes en los estudios incluidos, se observó que los más frecuentes eran el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (36.6%), seguido de la diabetes mellitus (29.9%) y por último el uso de drogas IV con un 14%, los primeros dos resultados coinciden con los datos encontrados Fernández-Hidalgo y Tornos Mas (2013) en donde se revela que el mayor índice de pacientes se encuentra en síndrome de respuesta inflamatoria y padecen de diabetes ya que estos están más propensos a presentar infecciones estafilocócicas y esto condiciona un mayor riesgo de colonización en lesiones endocárdicas.

Tabla 6 Eficacia de daptomicina en monoterapia.

Autores	Eficacia daptomicina (n)	%
Durante-Mangoni et al. (2016)	93	91.2
Almirante, (2010)	38	77
Timerman et al. (2013)	40	84
Dohmen et al. (2013)	44	84
Kullar et al. (2013)	47	85.9

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 6 Eficacia de daptomicina en monoterapia.



Fuente: Tabla 6

Resultado: Con respecto a la eficacia de daptomicina en monoterapia Durante-Mangoni et al. (2016) reportó un 91.2% (93) de eficacia; mientras que Almirante (2010) registró un 77% (38). En el estudio Timerman et al. (2013) se determinó

un 84% (40); en el estudio Dohmen et al. (2013) un 84% (44) y en el estudio Kullar et al. (2013) la eficacia fue de un 85.9% (47).

Discusión de los resultados

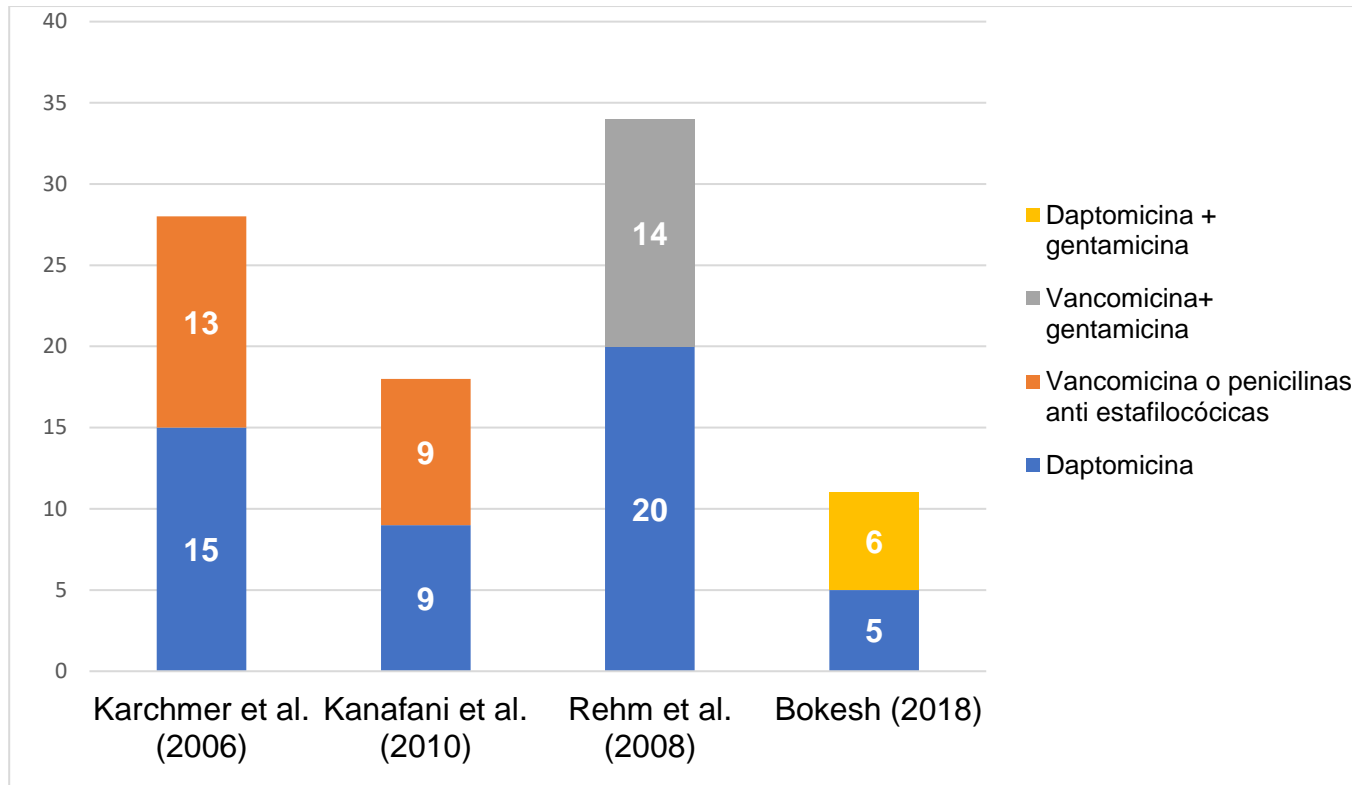
La eficacia de daptomicina en monoterapia en los diferentes cinco artículos incluidos arrojaron resultados satisfactorios, esto podría explicarse por su farmacodinamia, dada su alta capacidad de unión con las proteínas en un 90-93%, ya que daptomicina fue indicada posterior al fallo del tratamiento con diferentes antimicrobianos, estos resultados coinciden con el estudio de Falagas et al. (2007) donde se menciona que dado a los resultados obtenidos con daptomicina esta podría ser una alternativa de otros esquema antimicrobianos para la endocarditis infecciosa.

Tabla 7 Eficacia daptomicina versus diferentes esquemas de antimicrobianos

Autores	Daptomicina % (n)	Vancomicina o penicilinas anti estafilocócicas % (n)	Vancomicina + gentamicina % (n)	Daptomicina + gentamicina % (n)
Karchmer et al. (2006)	44.2% (15)	41.7% (13)	-	-
Kanafani et al. (2010)	32.1% (9)	36% (9)	-	-
Rehm et al. (2008)	44.4% (20)	-	32.6% (14)	-
Bokesh, (2018)	56% (5)	-	-	55% (6)

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 7 Eficacia daptomicina versus diferentes esquemas de antimicrobianos



Fuente: Tabla 7

Resultado: En lo que respecta a la eficacia de daptomicina versus diferentes esquemas antimicrobianos en el estudio Karchmer et al. se reportó un 44.2% (15) de eficacia para daptomicina y un 41.7% (13) para vancomicina o penicilinas anti estafilocócicas. En el estudio de Kanafani et al. (2010) se reportó un 32.1% (9) para daptomicina y un 36% (9) para vancomicina o PAS. En el estudio Rehm et al. (2008) se reportó un 44.4% (20) de eficacia para daptomicina y un 32.6%

(14) para vancomicina más gentamicina. En el estudio Bokesh, (2018) se obtuvo una eficacia de 56% (5) para daptomicina y de 55% (6) para daptomicina más gentamicina

Discusión de los resultados

En lo que respecta a la eficacia de daptomicina versus vancomicina en diferentes esquemas antimicrobianos de los estudios incluidos, se observa que, al encontrar la cura posterior a los 42 días terminado el tratamiento de daptomicina en monoterapia la eficacia fue mayor en 3 de los 4 estudios en comparación a vancomicina, penicilinas anti estafilocócicas y otras asociaciones antimicrobianas, lo que coincide con los datos encontrados en el estudio Falagas et al. (2007) donde el resultado al final del tratamiento fue bueno para la mayoría de los pacientes con endocarditis infecciosa tratados con daptomicina (11/19 casos, 57.8%).

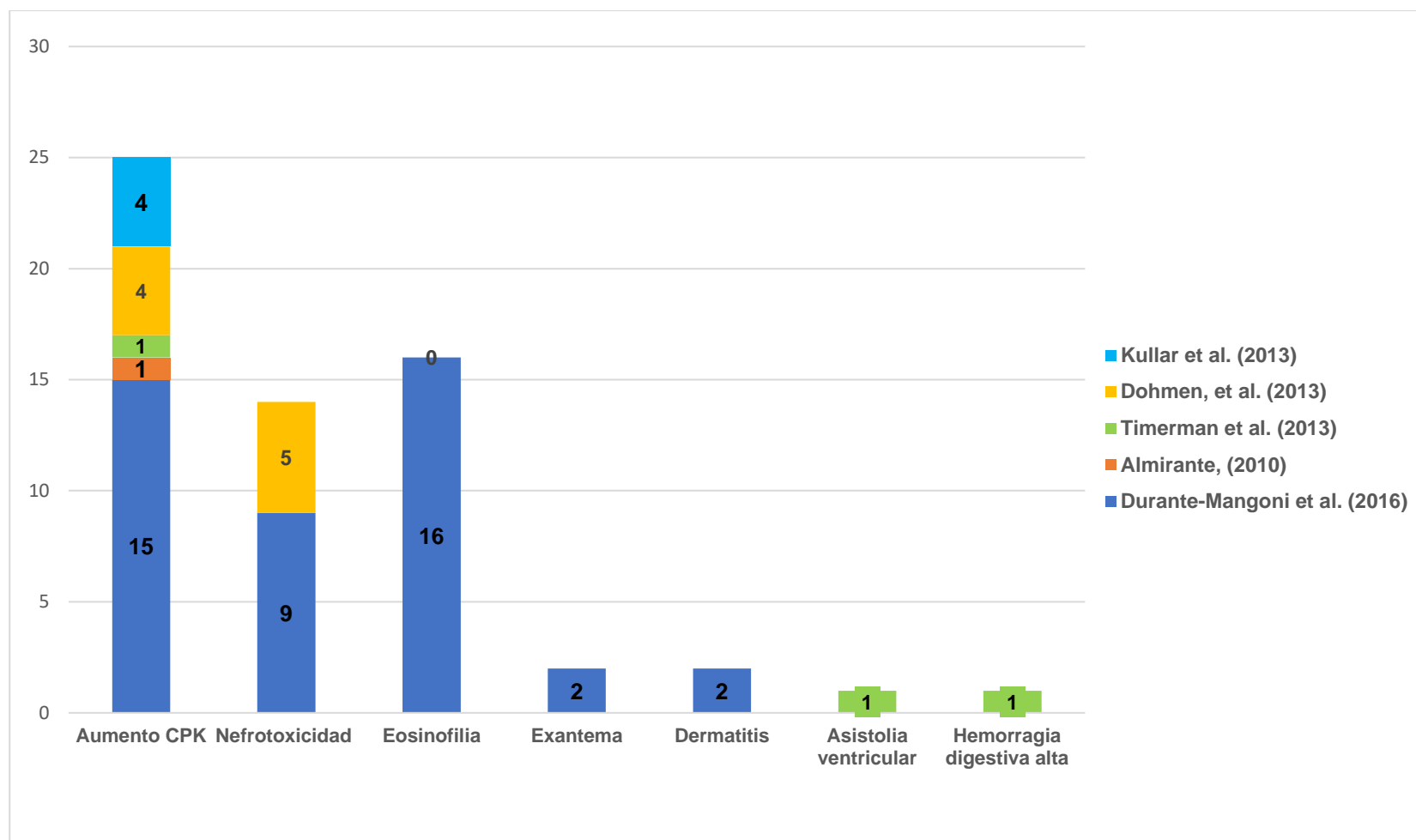
En uno de los estudios se reportó que la eficacia de daptomicina fue similar a la de vancomicina o penicilinas anti estafilocócicas, para explicar esta situación se deben poner en contexto las características de cada individuo entre ellas las comorbilidades que afectan a los distintos participantes de los grupos de tratamiento, lo que es congruente con el estudio de Picazo et al. (2010) donde se mostró que la eficacia de daptomicina en los diferentes estudios fue similar a la vancomicina y a la teicoplanina para el tratamiento de la endocarditis experimental por SARM, y el porcentaje de esterilidad de las vegetaciones osciló entre el 10 y el 100%.

Tabla 8 Efectos adversos de daptomicina en monoterapia

Autores	Aumento CPK % (n)	Nefrotoxicidad % (n)	Eosinofilia % (n)	Exantema % (n)	Dermatitis % (n)	Asistolia ventricular % (n)	Hemorragia digestiva alta % (n)
Durante-Mangoni et al. (2016)	14.8% (15)	8.9% (9)	15.7% (16)	2% (2)	2% (2)	-	-
Almirante, (2010)	1.2% (1)	-	-	-	-	-	-
Timerman et al. (2013)	2.1% (1)	-	-	-	-	2.1% (1)	2.1% (1)
Dohmen, et al. (2013)	7.3% (4)	17% (5)	-	-	-	-	-
Kullar et al. (2013)	7.1% (4)	-	-	-	-	-	-

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 8 Efectos adversos de daptomicina en monoterapia



Fuente: Tabla 8

Resultado: En cuanto a los efectos adversos de daptomicina en monoterapia en el estudio Durante-Mangoni et al. (2016) se reportó un aumento de CPK en un 14.8% (15), nefrotoxicidad en un 8.9% (9), eosinofilia en un 15.7% (16),

exantema en un 2% (2) y dermatitis en un 2% (2). En el estudio Almirante, (2010) se evidenció únicamente aumento de CPK en 1.2% (1). En el estudio Timerman et al. (2013) se observó aumento de CPK en un 2.1% (1), asistolia ventricular en un 2.1% (1) y hemorragia digestiva alta en un 2.1% (1). En el estudio Dohmen et al. (2013) se reportó un aumento de CPK en un 7.3% (4) y nefrotoxicidad en un 17% (5). En el estudio Kullar et al. (2013) se registró aumento de CPK en un 7.1% (4).

Discusión de los resultados

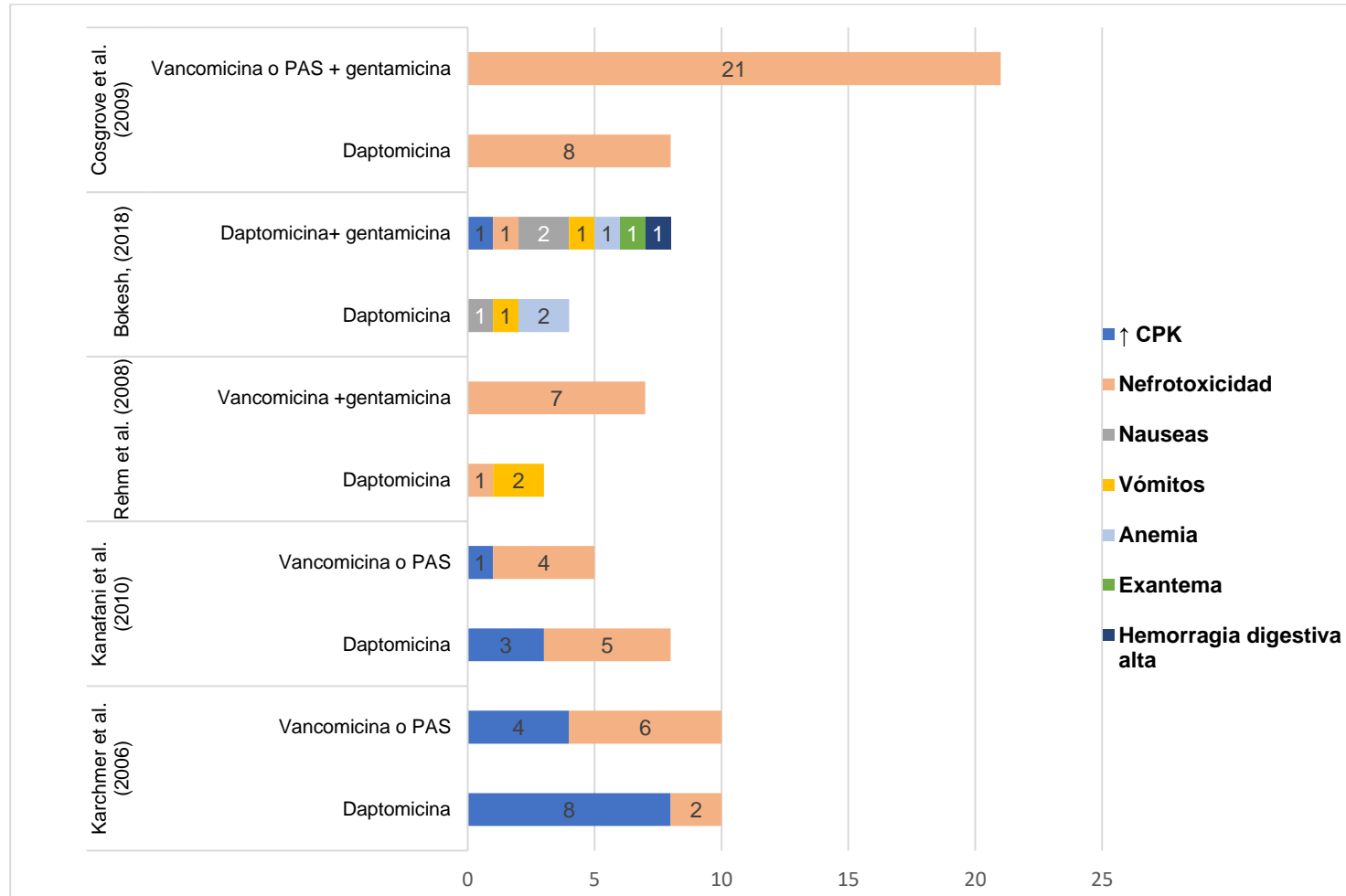
El efecto adverso de daptomicina reportado más frecuentemente entre los cinco estudios incluidos que abordaban el uso de daptomicina en monoterapia fue el aumento de CPK, resultado que coincide con la literatura de Álvarez-Lerma y Gracia-Arnillas (2010) donde se señala que en los pacientes tratados con daptomicina a pesar de que fue reportado con frecuencia pero que en ningún caso se observó un incremento de la cifra de creatinina (CPK) superior a 10 veces los valores iniciales y esto no representaba grandes repercusiones, ni obligan a su retirada. Cabe mencionar que este mecanismo de miotoxicidad no está claramente establecido, por estudios experimentales se conoce que en la membrana plasmática de las células musculares de contracción espontánea diferenciada se encuentra un componente específico de la superficie celular, todavía no identificado, que podría ser el desencadenante de dicha miotoxicidad, pero falta realizar más estudios. Otro hallazgo fue el daño mitocondrial, no obstante, no representa un riesgo clínico mayor.

Tabla 9 Efectos adversos de daptomicina vs. diferentes esquemas de antimicrobianos

Autores	Karchmer et al. (2006)		Kanafani et al. (2010)		Rehm et al. (2008)		Bokesh, (2018)		Cosgrove et al. (2009)	
	Daptomicina % (n)	Vancomicina o PAS % (n)	Daptomicina % (n)	Vancomicina o PAS % (n)	Daptomicina % (n)	Vancomicina +gentamicina % (n)	Daptomicina % (n)	Daptomicina+ gentamicina % (n)	Daptomicina % (n)	Vancomicina o PAS + gentamicina % (n)
↑ CPK	25% (8)	12.5% (4)	12% (3)	4% (1)	-	-	-	11% (1)	-	-
Nefrotoxicidad	6.7% (2)	18.1% (6)	21% (5)	15% (4)	2.3% (1)	16% (7)	-	11% (1)	7% (8)	18.1% (21)
Nauseas	-	-	-	-	-	-	7.7% (1)	18.2% (2)	-	-
Vómitos	-	-	-	-	4.5% (2)	-	7.7% (1)	11% (1)	-	-
Anemia	-	-	-	-	-	-	15.4% (2)	11% (1)	-	-
Exantema	-	-	-	-	-	-	-	11% (1)	-	-
Hemorragia digestiva alta	-	-	-	-	-	-	-	11% (1)	-	-

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 9 Efectos adversos de daptomicina vs. diferentes esquemas de antimicrobianos



Fuente: Tabla 9

Resultado: En cuanto a los efectos adversos de daptomicina versus diferentes esquemas de antimicrobianos Karchmer et al. (2006) señaló que los pacientes presentaron aumento de CPK en un 25% (8) para daptomicina y un 12.5% (4)

para el grupo comparado, seguido de nefrotoxicidad con un 6.7% (2) para daptomicina y un 18.1% (6) para el grupo comparado. En el estudio de Kanafani et al. (2010) se observó que los pacientes presentaron nefrotoxicidad en un 21% (5) para el grupo de daptomicina y un 15% (4) para el grupo comparado, seguido del aumento de CPK en un 12% (3) para daptomicina y un 4% (1) para el grupo comparado. En el estudio Rehm et al. (2008) se evidenció que los pacientes presentaron nefrotoxicidad en un 16% (7) para el grupo de vancomicina más gentamicina y un 2.3% (1) para daptomicina. En el estudio Bokesh, (2018) en el grupo de daptomicina se reportó como efectos adversos vómitos en un 7.7% (1), náuseas 7.7% (1) y anemia en un 15.4% (2) mientras que, en el grupo comparado se presentaron aumento de CPK, nefrotoxicidad, vómitos, anemia, exantema y hemorragia digestiva alta en un 11% (1) respectivamente y en un 18.2% náuseas. En el estudio Cosgrove et al. (2009) se observó nefrotoxicidad para el grupo de tratamiento con daptomicina con un 7% (8) y un 18.1% (21) para el grupo comparado.

Discusión de los resultados

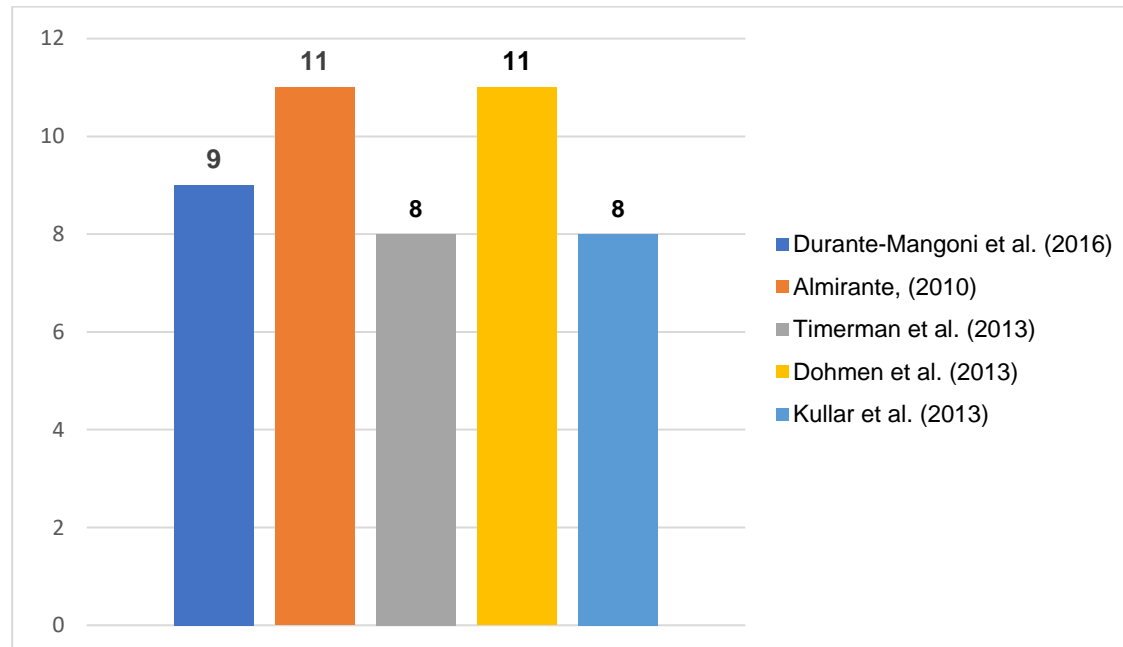
En contraposición, el efecto adverso identificado con mayor frecuencia en los cinco estudios incluidos que comparaban daptomicina versus vancomicina en los diferentes esquemas terapéuticos, fue la nefrotoxicidad, en estos se resalta que este efecto adverso fue más común para los grupos de tratamiento con vancomicina, penicilinas anti estafilocócicas y gentamicina en sus diferentes asociaciones, lo cual corresponde con los resultados evidenciados en el artículo de Hernández-Martí et al. (2007) donde se muestra que el porcentaje de alteración de la función renal fue mayor en la rama de vancomicina, penicilinas anti estafilocócicas y gentamicina (18,1%) que en el grupo tratado con daptomicina (6,7%), lo cual podría explicarse ya que en la mayoría de los esquemas antimicrobianos se asoció con gentamicina como carga nefrotóxica adicional, frente al grupo de monoterapia con daptomicina, que no sumó ningún agente con nefrotoxicidad.

Tabla 10 Fracaso terapéutico de daptomicina en monoterapia

Autores	Fracaso terapéutico (n)	%
Durante-Mangoni et al. (2016)	9	8.8
Almirante, (2010)	11	23
Timerman et al. (2013)	8	16.7
Dohmen et al. (2013)	11	20
Kullar et al. (2013)	8	14.1

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos incluidos

Gráfico 10 Fracaso terapéutico de daptomicina en monoterapia



Fuente: Tabla 10

Resultado: Con respecto al fracaso terapéutico de daptomicina en monoterapia, Durante-Mangoni et al. (2016) reportó un 8.8% (9) de fracaso. En el estudio de Almirante (2010) se observó un 23% (11) de fracaso terapéutico. En el estudio Timerman et al. (2013) se reportó un 16.7% (8), mientras que en el estudio de Dohmen et al. (2013) fue de 20% (11). En el estudio Kullar et al. (2013) se registró un 14.1% (8) de fracaso terapéutico.

Discusión de los resultados

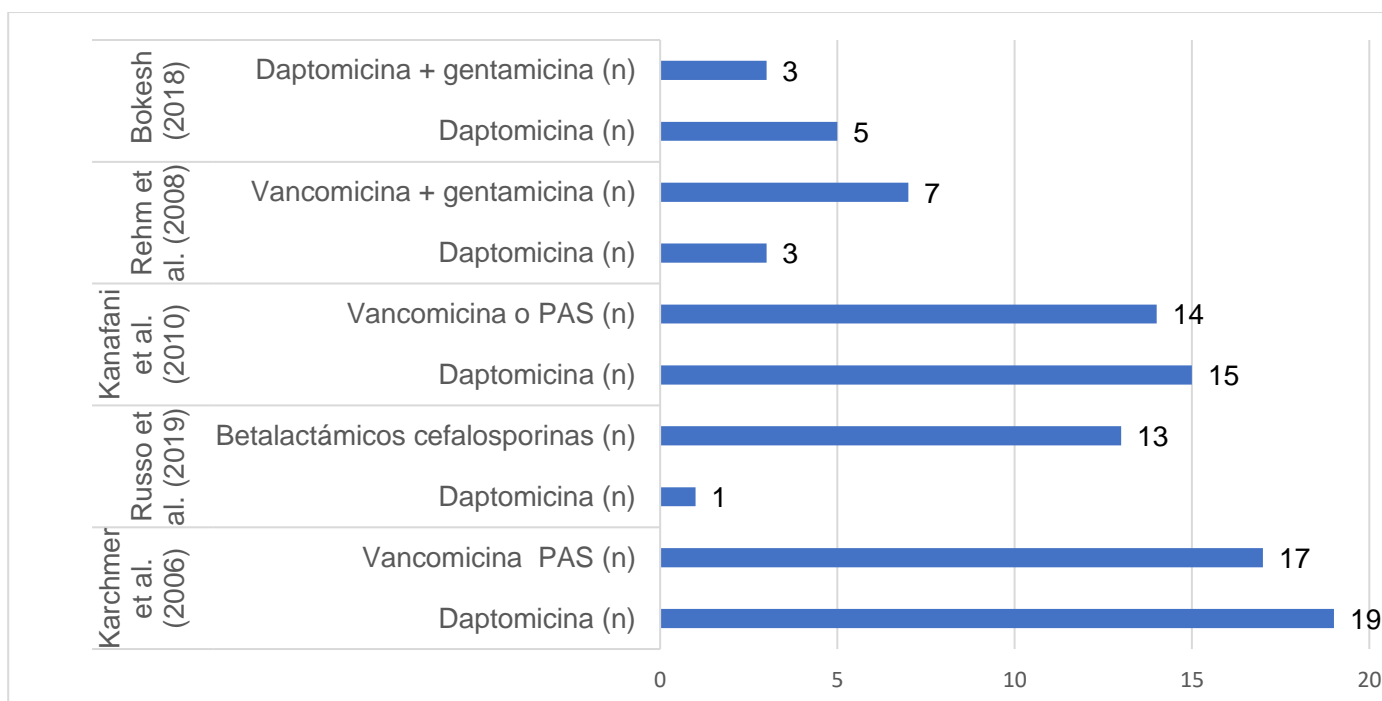
El fracaso terapéutico de daptomicina en monoterapia en todos los artículos incluidos fue bajo con respecto a su eficacia, esto podría explicarse al hecho de que en ciertos pacientes de estos estudios habían sido tratados previamente con vancomicina, dato que se ve reafirmado en el estudio Levine (2008) donde se encontró una asociación entre la vancomicina y la heterorresistencia a daptomicina in vitro, se observó que el organismo desarrollaba cambios secuenciales en la pared celular que finalmente conducían a una CMI de daptomicina elevada.

Tabla 11 Fracaso terapéutico de daptomicina vs. diferentes esquemas de antimicrobianos

Autores	Tratamiento	n	%
Karchmer et al. (2006)	Daptomicina	19	55.8%
	Vancomicina o PAS	17	58.3%
Russo et al. (2019)	Daptomicina	1	3.3%
	Betalactámicos o cefalosporinas	13	9.5%
Kanafani et al. (2010)	Daptomicina	15	54%
	Vancomicina o PAS	14	56%
Rehm et al. (2008)	Daptomicina	3	7%
	Vancomicina + gentamicina	7	16%
Bokesh, (2018)	Daptomicina	5	44.5%
	Daptomicina + gentamicina	3	27.3%

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 11 Fracaso terapéutico de daptomicina vs. diferentes esquemas de antimicrobianos



Fuente: Tabla 11

Resultado: En el estudio de Karchmer et al. (2006) se reportó fracaso terapéutico en el 55.8% (19) de los pacientes que utilizaron Daptomicina y en el 58.3% (17) de los pacientes con esquema de vancomicina o penicilinas anti estafilocócicas. En el estudio Russo et al. (2019) se registró fracaso terapéutico en un 3.3% (1) y en el 9.5% (13) para los pacientes en el grupo tratado con betalactámicos o cefalosporinas. En el estudio de Kanafani et al. (2010) se observó fracaso terapéutico para el grupo de tratamiento con daptomicina en un 54% (15) y para el grupo de tratamiento de vancomicina o penicilinas anti estafilocócicas en un 56% (4). En el estudio Rehm et al. (2008) se registró fracaso terapéutico en el 7% (3) para el grupo de tratamiento con daptomicina y para el grupo de tratamiento de vancomicina

más gentamicina en un 16% (7). En el estudio Bokesh, (2018) se reportó fracaso terapéutico en el 44.5% (5) de los pacientes tratados con daptomicina y en el 27.3% (3) de los pacientes tratados con daptomicina más gentamicina.

Discusión de los resultados

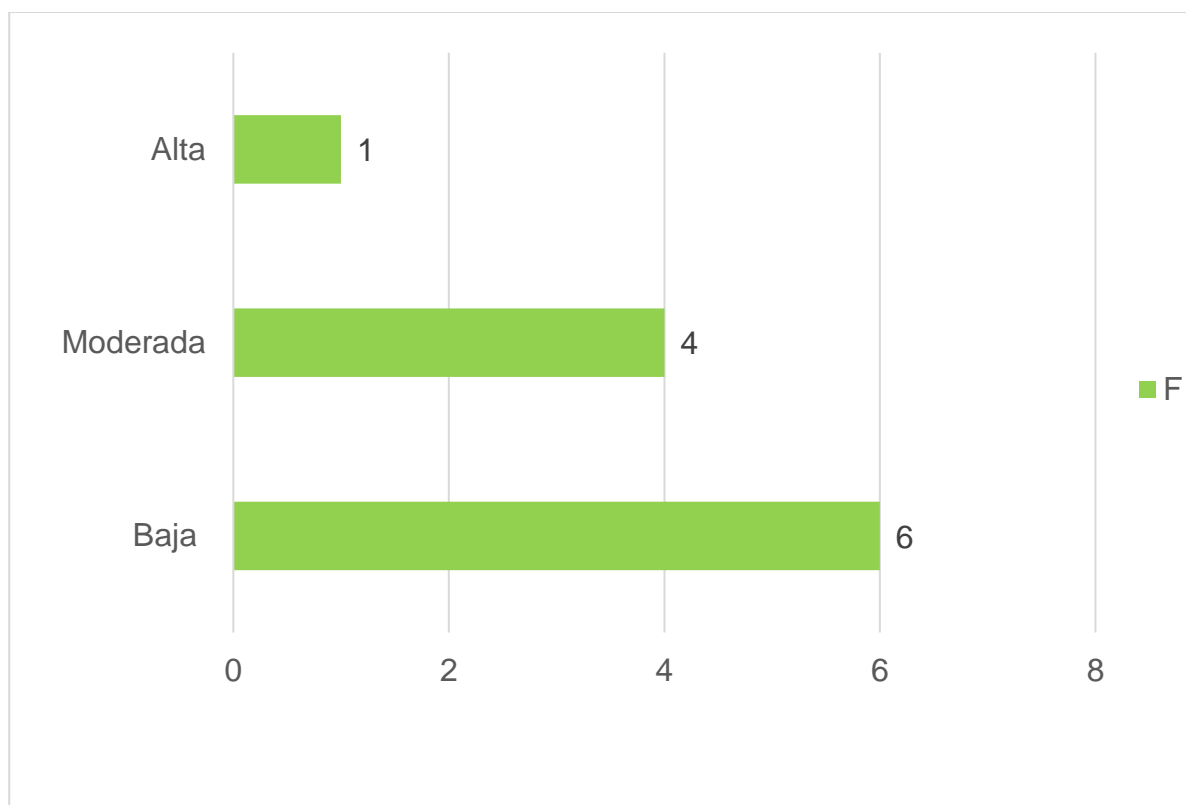
Por otra parte, en tres de cuatro artículos que incluían fracaso terapéutico de daptomicina versus diferentes esquemas antimicrobianos, se nos presenta a daptomicina con mayor porcentaje de fracaso terapéutico comparado a vancomicina o penicilinas anti estafilocócicas y gentamicina, sin embargo, sin ser esta diferencia representativa porcentualmente, este resultado es discutible ya que en ciertos estudios se presentan limitantes donde algunos pacientes fueron etiquetados como fracasos por razones administrativas (ej. No obtener hemocultivo en la visita de prueba de cura, abandono consentido o sometidos a cirugía de urgencia), lo que coincide con el estudio de Karchmer et al. (2006) donde se nos expone que el tratamiento fracasó en muchos casos por razones distintas a la falta de eficacia. Por ejemplo, no tener hemocultivos extraídos en la visita 42 días después del final de la terapia, a pesar de la falta de evidencia de infección persistente o recidivante por *S. aureus*, contribuyó a las altas tasas de fracaso observadas. Por lo cual se requieren estudios que realicen una mejor clasificación en cuanto a fracaso terapéutico ajustándola a criterios médicos y de laboratorio.

Tabla 12 Nivel de evidencia en los estudios incluidos

Nivel de evidencia	F	%
Baja	6	54.5
Moderada	4	36.4
Alta	1	9.1
Total	11	100

Fuente: Elaborado partir de la información extraída de los artículos primarios incluidos

Gráfico 12 Nivel de evidencia en los estudios incluidos



Fuente: Tabla 12

Los 11 artículos incluidos 100% obtuvieron una calidad metodológica buena obteniendo la puntuación máxima (22 puntos) tras aplicar la lista de chequeo STROBE y para CONSORT (25 puntos). El nivel de evidencia obtenido en los 11 estudios incluidos a través de la aplicación de la metodología del sistema GRADE, fue en su mayoría baja en 6 estudios (54.5%), seguido de moderada en 4 estudios (36.4%) y alta en 1 estudio (9.1%).

Discusión de los resultados

El nivel de evidencia obtenido en los 6 estudios fue bajo, esto se asocia al hecho de que la mayoría de los estudios eran transversales que no establecen relación causa-efecto, estudios de tipo ensayos clínicos aleatorizados, obtuvieron un nivel de evidencia moderado debido a que su muestra no era muy amplia, pero contaban calidad metodológica. En un solo estudio se encontró un nivel de evidencia alto ya que este no contaba con ningún factor que disminuyera la confianza.

IX. Conclusiones

1. En esta revisión sistemática se incluyeron 11 investigaciones siendo la mayoría de éstas estudios transversales realizados en el período de 2011 a 2020 y publicados principalmente en Estados Unidos.
2. Entre las características del perfil clínico de la población se obtuvo que la media de edad se encontró entre el rango de 50.5 a 68.3 años, la mayoría de los participantes eran del sexo masculino y presentaban como principales antecedentes personales patológicos el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, diabetes mellitus y el uso de drogas IV.
3. Entre los esquemas terapéuticos antimicrobianos reportados en los estudios incluidos se identificó que, en su mayoría eran indicados vancomicina, penicilinas anti estafilocócicas y gentamicina en diferentes asociaciones.
4. El efecto adverso reportado entre los estudios incluidos con mayor frecuencia para daptomicina fue el aumento de creatinfosfoquinasa y en el caso de los esquemas antimicrobianos comparados, fue la nefrotoxicidad. Sin embargo, en ninguno de los estudios el aumento de CPK representó perjuicio para la salud de los pacientes, ni obligó la retirada de daptomicina.
5. La eficacia de daptomicina en los distintos estudios que la abordaban en monoterapia y en aquellos que se comparó con esquemas antibióticos resultó ser similar por lo que bien podría ser una alternativa útil y segura para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*.
6. En cuanto al fracaso terapéutico de daptomicina en comparado con los diferentes esquemas, algunos artículos presentaban datos limitados, pero al compararse con los resultados sobresalientes sobre su eficacia tanto en monoterapia como en esquemas múltiples, se puede determinar que la daptomicina cuenta con un perfil farmacológico óptimo para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*.

X. Recomendaciones

Al Ministerio de salud:

1. Elaborar de una guía de práctica clínica que estandarice el manejo de endocarditis infecciosa y el uso daptomicina como un tratamiento alternativo eficaz y seguro para la Endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* y su inclusión en la lista básica de medicamentos esenciales.
2. Promover la realización de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con endocarditis infecciosa dado el limitado número de investigaciones científicas que existen sobre este fármaco y sus implicaciones en el tratamiento de distintas enfermedades infecciosas.

Al profesional de la salud:

1. Actualizarse sobre nuevas terapias antimicrobianas y promover el uso de alternativas antimicrobianas terapéuticas en beneficio del paciente.

A la facultad:

1. Fortalecer los conocimientos de los estudiantes en áreas fundamentales de la Medicina como microbiología, farmacología, fisiología e investigación
2. Instauración una línea de investigación de enfermedades infecciosas poco comunes.

XI. Referencias

- Álvarez-Lerma, F., & Gracia-Arnillas, M. P. (2010). Daptomycin for the treatment of Gram-positive microorganisms in the critically-ill patient. [Daptomicina para el tratamiento de microorganismos grampositivos en el paciente crítico] . *Medicina Clínica*, 135(SUPPL. 3), 29–35. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(10\)70038-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(10)70038-5)
- Almirante, B. (2010). Experiencia clínica del uso de daptomicina en España. Resultados globales del registro EUCORE. *Elsevier Medicina Clínica*, 135(Supl 3), 23–28. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(10\)70037-3](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(10)70037-3)
- Cosgrove, S., Vigliani, G., Champion, M., Fowler, V., Abrutyn, E., Corey, G., Levine, D., Rupp, M., Chambers, H., Karchmer, A., y Boucher, H. (2009). Initial Low-Dose Gentamicin for Staphylococcus aureus Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic . [La gentamicina en dosis baja inicial para la bacteriemia y endocarditis por Staphylococcus aureus es nefrotóxica] *Clinical Infectious Diseases*, 48(6), 713–721. <https://doi.org/10.1086/597031>
- Dohmen, P., Guleri, A., Capone, A., Utili, R., Seaton, R., González-Ramallo, V., Pathan, R., Heep, M., y Chaves, R. (2013). Daptomycin for the treatment of infective endocarditis: Results from a European registry. [Daptomicina para el tratamiento de la endocarditis infecciosa: resultados de un registro europeo] *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(4), 936–942. <https://doi.org/10.1093/jac/dks467>
- Durante-Mangoni, E., Andini, R., Parrella, A., Mattucci, I., Cavezza, G., Senese, A., Trojaniello, C., Caprioli, R., Diana, M., y Utili, R. (2016). Safety of treatment with high-dose daptomycin in 102 patients with infective endocarditis. [Seguridad del tratamiento con daptomicina en dosis altas en 102 pacientes con endocarditis infecciosa] *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(1), 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.04.022>
- English, B., Maryniw, E., Talati, A., y Meals, E. (2006). Diminished macrophage inflammatory response to Staphylococcus aureus isolates exposed to daptomycin versus vancomycin or oxacillin. [Disminución de la respuesta inflamatoria de macrófagos a aislados de Staphylococcus aureus expuestos a daptomicina versus

vancomicina u oxacilina] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(6), 2225–2227. <https://doi.org/10.1128/AAC.01559-05>

Falagas, M., Giannopoulou, K., Ntziora, F., y Vardakas, K. (2007). Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: A systematic review of the experimental and clinical evidence. [Daptomicina para endocarditis y / o bacteriemia: una revisión sistemática de la evidencia clínica y experimental] *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(1), 7–19. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm137>

Fernandez-Gerlinger, M., & Mainardi, J. (2016). Endocarditis infecciosa: del diagnóstico al tratamiento. *EMC - Tratado de Medicina*, 20(4), 1–7. [https://doi.org/10.1016/s1636-5410\(16\)80656-x](https://doi.org/10.1016/s1636-5410(16)80656-x)

Fernández-Hidalgo, N., y Almirante, B. (2012). Infective endocarditis in the XXI century: Epidemiological, therapeutic, and prognosis changes. [Endocarditis infecciosa en el siglo XXI: cambios epidemiológicos, terapéuticos y de pronóstico] *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(7), 394–406. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.11.005>

Fernández-Hidalgo, N., y Tornos Mas, P. (2013). Epidemiología de la endocarditis infecciosa en España en los últimos 20 años. *Revista Espanola de Cardiologia*, 66(9), 728–733. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.05.003>

González, F. J. C. (2012). Daptomicina en el contexto de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias grampositivas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(SUPPL.1), 10–16. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(12\)70066-6](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(12)70066-6)

Gudiol, F., Aguado, J., Pascual, Á., Pujol, M., Almirante, B., Miró, J., Cercenado, E., Domínguez, M., Soriano, Á., Rodríguez-Baño, J., Vallés, J., Palomar, M., Tornos, P., y Bouza, E. (2009). Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. [Documento de consenso para el tratamiento de la bacteriemia y endocarditis causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina] *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.09.003>

- Hernández-Martí, V., Romá-Sánchez, E., Salavert-Lletí, M., Bosó-Ribelles, V., y Poveda-Andrés, J. (2007). Daptomicina: Revitalizando un antiguo fármaco ante la necesidad de nuevos agentes activos frente a bacterias grampositivas multirresistentes. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 20(3), 261–276. https://seq.es/wpcontent/uploads/2008/08/seq.es_seq_02143429_20_3_hernandez_2.pdf
- Karchmer, A., Rupp, M., Levine, D., Chambers, H., Tally, F., Vigliani, G., Cabell, C., Link, A., Demeyer, I., Filler, S., Zervos, M., Cook, P., Parsonnet, J., Bernstein, J. M., Price, C., Forrest, G., Fätkenheuer, G., Gareca, M., Rehm, S., y Group, B. S. (2006). Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*. [Daptomicina versus terapia estándar para bacteriemia y endocarditis causadas por *Staphylococcus aureus*] *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, 35(7), 653–665. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053783>
- Kanafani, Z., Boucher, H., Fowler, V., Cabell, C., Hoen, B., Mir, J., Lalani, T., Vigliani, G., Champion, M., Corey, R., y Levine, D. (2010). Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. [Daptomicina comparada con la terapia estándar para el tratamiento de la endocarditis de válvula nativa] *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clinica*, 28(8), 498–503. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.07.015>
- Kullar, R., Casapao, A., Davis, S., Levine, D., Zhao, J., Crank, C., Segreti, J., Sakoulas, G., Cosgrove, S., y Rybak, M. (2013). A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. [Una evaluación multicéntrica de la eficacia y seguridad de la daptomicina en dosis altas para el tratamiento de la endocarditis infecciosa] *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(12), 2921–2926. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt294>
- Levine, D. (2008). Clinical experience with daptomycin: Bacteraemia and endocarditis. [Bacteriemia y endocarditis] *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(SUPPL.3), 35–39. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn369>
- Martí-Carvajal, A., Dayer, M., Conterno, L., Gonzalez Garay, A., y Martí-Amarista, C.

- (2020). A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. [Comparación de diferentes regímenes de antibióticos para el tratamiento de la endocarditis infecciosa] *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, 1–86. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009880.pub3>
- Parra-Ruiz, J., Peña-Monje, A., Tomás-Jiménez, C., Pomares-Mora, J., y Hernández-Quero, J. (2011). Eficacia y seguridad de daptomicina en dosis elevadas (≥ 8 mg/kg/día). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(6), 425–427. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.02.012>
- Picazo, J., Betriu, C., Rodríguez-Avial, I., Culebras, E., López, F., y Gómez, M. (2010). Actividad comparativa de la daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y frente a estafilococos coagulasa negativa. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(1), 13–16. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.09.012>
- Rand, K., y Houck, H. (2004). Synergy of daptomycin with oxacillin and other β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. [Sinergia de daptomicina con oxacilina y otros β -lactámicos contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(8), 2871–2875. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.2871-2875.2004>
- Rehm, S., Boucher, H., Levine, D., Champion, M., Eisenstein, B., Vigliani, G., Corey, G. R., y Abrutyn, E. (2008). Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: Subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. [Daptomicina versus vancomicina más gentamicina para el tratamiento de bacteriemia y endocarditis por *Staphylococcus aureus*: análisis de subgrupos de pacientes infectados con cepas resistentes a meticilina] *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(6), 1413–1421. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn372>
- Rodríguez-Gallego, A., Arnau & DeBols, J. (2006). Glucopéptidos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(50), 3282–3288. [https://doi.org/10.1016/s0211-3449\(06\)74167-4](https://doi.org/10.1016/s0211-3449(06)74167-4)

- Russo, A., Peghin, M., Givone, F., Ingani, M., Graziano, E., y Bassetti, M. (2019). Daptomycin-containing regimens for treatment of Gram-positive endocarditis. [Regímenes que contienen daptomicina para el tratamiento de la endocarditis grampositiva] *International Journal of Antimicrobial Agents*, 54(4), 423–434. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.011>
- Sauermann, R., Rothenburger, M., Graninger, W., y Joukhadar, C. (2008). Daptomycin: A review 4 years after first approval. [Daptomicina: una revisión 4 años después de la primera aprobación] *Pharmacology*, 81(2), 79–91. <https://doi.org/10.1159/000109868>
- Sociedad Argentina de Cardiología. (2016). Consenso de endocarditis infecciosa. *Revista Argentina de Cardiología*, 84(1115), 2–49. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2017/01/consenso-de-endocarditis-2017.pdf>
- Soriano, A., Marco, F., Martínez, J., Pisos, E., Almela, M., Dimova, V., Alamo, D., Ortega, M., López, J., y Mensa, J. (2008). Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. [Influencia de la concentración inhibidora mínima de vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina] *Clinical Infectious Diseases*, 46(2), 193–200. <https://doi.org/10.1086/524667>
- Soriano, F. (2008). Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 26, 13–20. <https://doi.org/10.1157/13123562>
- Timerman, A., Brites, C., Bicudo, E., Grinbaum, R., Costa Filho, R., Carrilho, C., Bichels, A., y Barreto, T. (2013). Brazilian experience in EU-CORE: Daptomycin registry and treatment of serious Gram-positive infections. [Experiencia brasileña en EU-CORE: Registro de daptomicina y tratamiento de infecciones grampositivas graves] *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 17(6), 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2013.03.005>

Tsuji, B., y Rybak, M. (2005). Short-course gentamicin in combination with daptomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. [Gentamicina de ciclo corto en combinación con daptomicina o vancomicina contra *Staphylococcus aureus* en un modelo farmacodinámico in vitro con vegetaciones endocárdicas simuladas] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(7), 2735–2745.
<https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2735-2745.2005>

Anexos



Anexo 1. Formulario de obtención de datos.

Eficacia del tratamiento con daptomicina vs. vancomicina en los esquemas terapéuticos aplicados a los pacientes adultos con endocarditis infecciosa por *Staphylococcus Aureus*.

ID: ____

Título _____ del _____ estudio:

Año de publicación: _____ Número de participantes: _____

Tipo _____ de _____ estudio:

Resultados	
Edad	
Sexo	
Eficacia	
Efectos adversos	
Fracaso terapéutico	

Anexo 2

Declaración de STROBE lista de verificación de los elementos que deben incluirse en los informes de estudios de **cohortes**

	Artículo No	Recomendación	Página No
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el (b) Proporcionar en abstracto un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró	
Introducción			
Antecedentes/racionalidad	2	Explicar los antecedentes científicos y los fundamentos de la investigación que se está informando	
Objetivos	3	Objetivos específicos del Estado, incluidas las hipótesis preespecificadas	
Métodos			
Diseño de estudio	4	Presentar elementos clave del diseño del estudio al principio del documento	
Ajuste	5	Describa la configuración, las ubicaciones y las fechas pertinentes, incluidos los períodos de contratación, la exposición, el seguimiento y la recopilación de datos	
Participantes	6	(a) Dar los criterios de elegibilidad, y las fuentes y métodos de selección de los participantes. Describir los métodos de seguimiento (b) Para estudios coincidentes, dé criterios de conciliación y número de	
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles confundidores y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde	
Fuentes de datos/medida	8*	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medida). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo	
predisposición	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar posibles fuentes de sesgo	
Tamaño del estudio	10	Explicar cómo se llegó el tamaño del estudio	
Variables cuantitativas	11	Explicar cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si procede, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué	

Métodos estadísticos	12	<p>(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar la confusión</p> <p>(b) Describa los métodos utilizados para examinar subgrupos e interacciones</p> <p>(c) Explicar cómo se trataron los datos que faltan</p> <p>(d) En su caso, explique cómo se abordó la pérdida de seguimiento</p> <p>(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad</p>	
Resultados			
Participantes	13*	<p>(a) Reportar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para la elegibilidad, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, completar el seguimiento y analizar</p> <p>(b) Dar razones para la no participación en cada etapa</p> <p>(c) Considerar el uso de un diagrama de flujo</p>	
Datos descriptivos	14*	<p>(a) Dar características de los participantes en el estudio (por ejemplo, demográficos, clínicos, sociales) e información sobre exposiciones y posibles confundidores</p> <p>(b) Indicar el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés</p> <p>(c) Resumir el tiempo de seguimiento (por ejemplo, el importe medio y total)</p>	
Datos de resultados	15*	Informar del número de eventos de resultados o de las medidas resumidas a lo largo del tiempo	
Principales resultados	16	<p>(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Dejar claro para qué confundidores se ajustaron y por qué se incluyeron</p> <p>(b) Límites de categorías de informes cuando se clasificaron las variables continuas</p> <p>(c) Si es pertinente, considere la posibilidad de traducir las estimaciones del riesgo relativo en riesgo absoluto durante un período de tiempo significativo</p>	
Otros análisis	17	Informar de otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad	
Discusión			
Resultados clave	18	Resumir resultados clave con referencia a los objetivos del estudio	

Limitaciones	19	Discutir las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de sesgo potencial o imprecisión. Discutir tanto la dirección como la magnitud de cualquier sesgo potencial	
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados teniendo en cuenta los objetivos, las limitaciones, la multiplicidad de análisis, los resultados de estudios similares y otras pruebas pertinentes	
Generalizabilidad	21	Discutir la generalización (validez externa) de los resultados del estudio	
Otra información			
Financiación	22	Dar la fuente de financiación y el papel de los financiadores para el presente estudio y, si procede, para el estudio original en el que se basa el presente artículo	

*Dar información por separado de grupos expuestos y no expuestos.

Nota: Un artículo de Explicación y Elaboración analiza cada elemento de la lista de verificación y proporciona antecedentes metodológicos y ejemplos publicados de informes transparentes. La lista de verificación DE STROBE se utiliza mejor junto con este artículo (disponible gratuitamente en los sitios web de PLoS Medicine en <http://www.plosmedicine.org/>, Anales de Medicina Interna en <http://www.annals.org/>, y Epidemiología en <http://www.epidem.com/>). La información sobre la Iniciativa STROBE está disponible en <http://www.strobe-statement.org>

Anexo 3

Declaración de STROBE: Checklist de artículos que deben incluirse en informes de estudios *transversales*

	Artículo No	Recomendación	Página No
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el	
		(b) Proporcionar en abstracto un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró	
Introducción			
Antecedentes/racionalidad	2	Explicar los antecedentes científicos y los fundamentos de la investigación que se está informando	
Objetivos	3	Objetivos específicos del Estado, incluidas las hipótesis preespecificadas	
Métodos			
Diseño de estudio	4	Presentar elementos clave del diseño del estudio al principio del documento	
Ajuste	5	Describa la configuración, las ubicaciones y las fechas pertinentes, incluidos los períodos de contratación, la exposición, el seguimiento y la recopilación de datos	
Participantes	6	(a) Dar los criterios de elegibilidad, y las fuentes y métodos de selección de los participantes	
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles confundidores y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde	
Fuentes de datos/medida	8*	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medida). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo	
predisposición	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar posibles fuentes de sesgo	
Tamaño del estudio	10	Explicar cómo se llegó el tamaño del estudio	
Variables cuantitativas	11	Explicar cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si procede, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué	

Métodos estadísticos	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar la confusión	
		(b) Describa los métodos utilizados para examinar subgrupos e interacciones	
		(c) Explicar cómo se trataron los datos que faltan	
		(d) Si procede, describa los métodos analíticos teniendo en cuenta la estrategia de muestreo	
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad	
Resultados			
Participantes	13*	(a) Reportar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para la elegibilidad, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, completar el seguimiento y analizar	
		(b) Dar razones para la no participación en cada etapa	
		(c) Considerar el uso de un diagrama de flujo	
Datos descriptivos	14*	(a) Dar características de los participantes en el estudio (por ejemplo, demográficos, clínicos, sociales) e información sobre exposiciones y posibles confundidores	
		(b) Indicar el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés	
Datos de resultados	15*	Reportar el número de eventos de resultados o medidas resumidas	
Principales resultados	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Dejar claro para qué confundidores se ajustaron y por qué se incluyeron	
		(b) Límites de categorías de informes cuando se clasificaron las variables continuas	
		(c) Si es pertinente, considere la posibilidad de traducir las estimaciones del riesgo relativo en riesgo absoluto durante un período de tiempo significativo	
Otros análisis	17	Informar de otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad	

Discusión		
Resultados clave	18	Resumir resultados clave con referencia a los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discutir las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de sesgo potencial o imprecisión. Discutir tanto la dirección como la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados teniendo en cuenta los objetivos, las limitaciones, la multiplicidad de análisis, los resultados de estudios similares y otras pruebas pertinentes
Generalizabilidad	21	Discutir la generalización (validez externa) de los resultados del estudio
Otra información		
Financiación	22	Dar la fuente de financiación y el papel de los financiadores para el presente estudio y, si procede, para el estudio original en el que se basa el presente artículo

Nota: Un artículo de Explicación y Elaboración analiza cada elemento de la lista de verificación y proporciona antecedentes metodológicos y ejemplos publicados de informes transparentes. La lista de verificación DE STROBE se utiliza mejor junto con este artículo (disponible gratuitamente en los sitios web de PLoS Medicine en <http://www.plosmedicine.org/>, Anales de Medicina Interna en <http://www.annals.org/>, y Epidemiología en <http://www.epidem.com/>). La información sobre la Iniciativa STROBE está disponible en www-statement.org

Anexo 4. CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado

Sección/tema	Item nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en pagina nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase “CONSORT for abstracts”)	
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	

Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados
Resultados		
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")
Discusión		
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes
Otra información		
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores

* Recomendamos de modo encarecido leer esta lista de comprobación junto con "the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration" para aclarar dudas importantes sobre todos los ítems. Si procede, también recomendamos leer las extensiones de CONSORT para ensayos aleatorizados por conglomerados, ensayos de no-inferioridad y equivalencia, tratamientos no farmacológicos, intervenciones de medicamentos herbales y ensayos pragmáticos. Se están preparando otras extensiones: para éstas y para referencias actualizadas relevantes, relacionadas con esta lista de verificación, véase www.consort-statement.org