

Actividad comparativa de daptomicina frente a microorganismos grampositivos: programa SENTRY España (2002-2006)

Elena Loza^a, María Isabel Morosini^a, Álvaro Pascual^b, Fe Tubau^c, Juan Alcalá^b, Josefina Liñares^c, José Ramón Hernández-Bello^b, Fernando Baquero^a, Evelio Perea^b, Rogelio Martín^c, Ronald N. Jones^d y Rafael Cantón^a

Servicio de Microbiología. ^aHospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ^bHospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ^cHospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. ^dJMI Laboratories. North Liberty. Iowa. Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO. La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico bactericida frente a microorganismos grampositivos. En este trabajo estudiamos la actividad *in vitro* de daptomicina comparativamente con otros antibióticos frente a aislados de tres hospitales españoles recogidos durante el período 2002-2006, en el marco del programa internacional de vigilancia de la resistencia, SENTRY, para establecer sus posibilidades terapéuticas con datos específicos de España.

MÉTODOS. Los antibióticos se estudiaron por la técnica de microdilución frente a 1.398 microorganismos grampositivos aislados consecutivamente.

RESULTADOS. Todos los estafilococos (n = 1.024), enterococos (n = 228) y estreptococos (n = 146) fueron sensibles a daptomicina y presentaban valores máximos de concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 1, 4 y 0,5 µg/ml, respectivamente, con independencia de la resistencia a meticilina, vancomicina o penicilina.

Staphylococcus aureus fue también sensible a vancomicina, teicoplanina, linezolid y quinupristina-dalfopristina y los estafilococos coagulasa negativa (SCN) a vancomicina, linezolid y quinupristina-dalfopristina. Frente a enterococos, sólo daptomicina y linezolid fueron activos frente a la totalidad de éstos. Además, vancomicina, teicoplanina y ampicilina fueron totalmente efectivos frente a *Enterococcus faecalis*. Frente a *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y estreptococos del grupo *viridans*, daptomicina, vancomicina, teicoplanina, linezolid y quinupristina-dalfopristina fueron plenamente activos. La distribución de las CIM de daptomicina a través de los 5 años fue homogénea en *S. aureus* y enterococos.

CONCLUSIÓN. La actividad de daptomicina frente a estafilococos, enterococos y estreptococos, mantenida a lo largo de los años en España, la convierte en una excelente opción terapéutica en infecciones graves

por microorganismos grampositivos, incluyendo los multirresistentes.

Palabras clave: Daptomicina. Grampositivos. Vigilancia de la resistencia. Lipopéptidos. Actividad *in vitro*.

Comparative *in vitro* activity of daptomycin against gram-positive microorganisms: SENTRY surveillance program, Spain (2002-2006)

INTRODUCTION AND OBJECTIVE. Daptomycin is a bactericidal lipopeptide antibiotic, active against gram-positive bacteria. In this study, the comparative *in vitro* activity of daptomycin and other antimicrobial agents against isolates recovered in 3 Spanish hospitals from 2002 to 2006 was determined as part of the international SENTRY antimicrobial resistance surveillance program. The possible therapeutic role of daptomycin is addressed in the light of Spanish susceptibility data.

METHODS. Antimicrobial susceptibility testing was performed by the microdilution method with 1398 consecutively recovered gram-positive isolates.

RESULTS. All the staphylococci (n = 1024), enterococci (n = 228), and streptococci (n = 146) studied were susceptible to daptomycin. The highest MIC values were 1, 4, and 0.5 µg/mL, respectively, regardless of methicillin, vancomycin, or penicillin resistance status. All *Staphylococcus aureus* isolates were also susceptible to vancomycin, teicoplanin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin. Coagulase-negative staphylococci were susceptible to vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin. Only daptomycin and linezolid were active against all enterococcal isolates. In addition, vancomycin, teicoplanin, and ampicillin were fully active against *Enterococcus faecalis*. Daptomycin, vancomycin, teicoplanin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin were active against all *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, and *S. viridans* group isolates. The distribution of daptomycin MIC values in *S. aureus* and enterococci was homogeneously sustained along the 5-year study period.

Correspondencia: Dra. E. Loza.
Servicio de Microbiología.
Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: eloza.hrc@salud.madrid.org

CONCLUSION. The sustained antimicrobial activity of daptomycin against staphylococci, enterococci, and streptococci in Spain makes this antibiotic an excellent therapeutic option in severe infection caused by gram-positive microorganisms, including those with multiresistance.

Key words: Daptomycin. Gram-positive. Resistance surveillance. Lipopeptides. In vitro activity.

Introducción

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico con una acción bactericida muy potente frente a los microorganismos grampositivos, incluyendo *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativa (SCN) resistentes a la meticilina, enterococos resistentes a la vancomicina y estreptococos y neumococos resistentes a la penicilina y a la eritromicina¹⁻⁵. Es un compuesto polar lipofílico de elevado peso molecular cuya actividad se relaciona con la despolarización de la membrana citoplasmática de los microorganismos grampositivos aerobios y anaerobios. Su rápida acción bactericida depende de la concentración, así como de su significativo efecto postantibiótico⁶. Asimismo, la actividad *in vitro* de la daptomicina depende de la presencia de calcio divalente en el medio y del tamaño del inóculo bacteriano y es independiente de la atmósfera de incubación⁷⁻⁹.

La daptomicina no presenta resistencia cruzada con otras familias de antimicrobianos por su mecanismo único de acción y no está implicada, al menos hasta el presente, en fenómenos de coselección de resistencia. No se han descrito elementos genéticos transferibles que confieran resistencia a este compuesto¹⁰; sin embargo, algunas publicaciones han relacionado el engrosamiento de la pared celular de *S. aureus*, responsable de la resistencia intermedia a la vancomicina (VISA), con un descenso ligero concomitante de la actividad de la daptomicina por la imposibilidad de ésta de acceder a su diana¹¹. Este hecho parece no afectar a su actividad bactericida^{12,13}. La tasa de mutantes resistentes espontáneas *in vitro* a la daptomicina es baja¹⁴, pero se han encontrado algunos aislados clínicos de *S. aureus* y *Enterococcus* con sensibilidad disminuida a este compuesto¹⁵⁻¹⁸.

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha con daptomicina demuestran su equivalencia frente a tratamientos estándares en infecciones de piel y de tejidos blandos, bacteriemia y endocarditis bacteriana¹⁹⁻²¹.

Actualmente, los microorganismos grampositivos ocupan una posición destacada entre los patógenos de importancia clínica debido a su frecuencia, la virulencia natural de especies como *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y estreptococos beta-hemolíticos y su tendencia a desarrollar un perfil de multiresistencia a los antimicrobianos²². El aumento de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), enterococo resistente a los glucopéptidos y neumococo resistente a los betalactámicos y a los macrólidos²³, así como de *S. aureus* con resistencia intermedia y de alto grado a los glucopéptidos (GISA o VISA y *S. aureus* resistente a vancomicina [VISA], respectivamente)²⁴ constituye una grave preocupación. Por otro lado, la aparición

de SARM y enterococo resistentes al linezolid²⁵ ha exacerbado aún más el problema al alertar de las posibles limitaciones de las opciones terapéuticas eficaces frente a estos microorganismos.

Esta tendencia ascendente se ha puesto de manifiesto en estudios internacionales de vigilancia de la epidemiología de la resistencia como MYSTIC, ICARE, EARSS y SENTRY²⁶. Estos programas resultan útiles para conocer la evolución de la resistencia en los diferentes países y establecer medidas de control, así como para adecuar la terapia empírica. El programa SENTRY, iniciado en 1997, fue diseñado para vigilar la distribución de los principales patógenos bacterianos aislados tanto de las infecciones nosocomiales como de las adquiridas en la comunidad y sus patrones de resistencia antimicrobiana en una amplia red mundial de laboratorios participantes, utilizando métodos validados de identificación y sensibilidad. Las infecciones evaluadas incluyen, entre otras, bacteriemias, infecciones respiratorias nosocomiales y de la comunidad, infecciones de piel y partes blandas e infecciones por estreptococos beta-hemolíticos. El objetivo principal del programa es la difusión rápida de la información obtenida.

En este trabajo analizamos comparativamente la actividad *in vitro* de daptomicina con la de otros antibióticos frente a microorganismos aislados en tres hospitales españoles durante los años comprendidos entre 2002 y 2006, en el marco del programa SENTRY, con objeto de establecer las posibilidades terapéuticas de la daptomicina apoyándonos en datos específicos de España.

Métodos

Microorganismos y laboratorios participantes

Se han evaluado un total de 1.398 microorganismos grampositivos procedentes de tres hospitales españoles (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, y Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona) durante los años 2002-2006. Los aislados consecutivos, identificados por métodos convencionales, incluyen: 815 *S. aureus* (635 sensibles a meticilina y 180 resistentes), 209 SCN (130 *S. epidermidis*, 38 *Staphylococcus* spp., 10 *S. hominis*, 9 *S. warneri*, 8 *S. haemolyticus*, 5 *S. lugdunensis*, 3 *S. auricularis*, 2 *S. capitis* y 1 aislado de, respectivamente, *S. intermedius*, *S. saprophyticus*, *S. schleiferi* y *S. simulans*), 188 *Enterococcus faecalis*, 40 *E. faecium* (3 resistentes a vancomicina), 66 *Streptococcus pyogenes*, 40 *S. agalactiae* y 40 estreptococos del grupo viridans (9 *Streptococcus* spp., 7 *S. milleri*, 6 *S. sanguis*, 5 *S. salivarius*, 3 *S. mitis*, 3 *S. constellatus*, 2 *S. anginosus*, 2 *S. intermedius*, 2 *S. mutans* y 1 *S. oralis*). Del conjunto, 154 aislados procedían de hemocultivos, 461 de piel y partes blandas, 531 de muestras respiratorias y el resto (252) de orígenes diversos.

La distribución anual de los aislados de *Staphylococcus aureus* fue la siguiente: 10 en el año 2002, 180 en 2003, 127 en 2004, 241 en 2005 y 257 en 2006. Las cifras correspondientes a los enterococos fueron 22, 84, 36, 54 y 36 y a SCN 13, 87, 29, 42 y 38, respectivamente. Todos los aislados fueron enviados por cada uno de los laboratorios al laboratorio central, JMI Laboratories (Iowa, EE.UU.), donde, en los casos necesarios, se confirmó su identificación.

Determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos

El estudio de sensibilidad a daptomicina, vancomicina, teicoplanina, linezolid, quinupristina-dalfopristina, penicilina, ampicilina, ceftriaxona, eritromicina, clindamicina, levofloxacino, gentamicina y cotrimoxazol se realizó en el laboratorio central. Se utilizaron para ello

paneles de microdilución que contenían polvo desecado de antibióticos, fabricados por TREK Diagnostics, Cleveland (Ohio, EE.UU.), de acuerdo con las especificaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006)⁹. El medio usado para estudiar la daptomicina fue caldo Mueller-Hinton ajustado para conseguir una concentración fisiológica de calcio de 50 mg/l. Los aislados se categorizaron como sensibles, intermedios o resistentes de acuerdo a las pautas del CLSI, 2006⁹. Los microorganismos de control utilizados fueron: *S. pneumoniae* ATCC 49619, *E. faecalis* ATCC 29212 y *S. aureus* ATCC 29213.

Resultados

La distribución de la sensibilidad de los estafilococos a la daptomicina y al resto de antibióticos se muestra en la tabla 1. Como consecuencia del valor máximo del rango de concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) (1 µg/ml), coincidente con el punto de corte de sensibilidad propuesto por el CLSI 2006, la totalidad de los estafilococos son sensibles a la daptomicina, incluidos los resistentes a la meticilina. En cuanto a los enterococos (tabla 1), el 100% son inhibidos por 4 µg/ml de daptomicina, punto de corte de sensibilidad, incluidos tres *E. faecium* resistentes a la vancomicina. La daptomicina tiene menor actividad intrínseca frente a *E. faecium* que frente a *E. faecalis*. Todas las especies de estreptococos muestran una excelente sensibilidad a la daptomicina, con un rango máximo de CIM de 0,5 µg/ml (tabla 1).

En *S. aureus* la CIM modal permanece estable a lo largo de los años en 0,25 µg/ml y sólo hay dos aislados con una CIM de 1 µg/ml, uno en el año 2003 y otro en 2006. Precisamente este último año es en el que se encuentra el mayor porcentaje de aislados con la CIM modal de 0,25 µg/ml. En el conjunto de los SCN, la moda se sitúa en 0,25 µg/ml los años 2002 y 2003; en 2004 y 2005 alcanza 0,5 µg/ml, para volver a la cifra de 0,25 µg/ml en 2006. En relación con los enterococos, la CIM modal tampoco varía en el tiempo (1 µg/ml) y en el último año, 2006, no aparece ningún aislado con CIM de 4 µg/ml, lo que sí ocurre en 2003, 2004 y 2005. En consecuencia, se evidencia una distribución homogénea de los valores de CIM indicativa del mantenimiento de la efectividad de la daptomicina a lo largo de los años 2002-2006 en estafilococos y enterococos. No se realizó este análisis en los estreptococos debido al escaso número de aislados.

Con respecto a otros antibióticos, la totalidad de *S. aureus* sensible a la meticilina es también sensible a la vancomicina, teicoplanina, linezolid y quinupristina-dalfopristina y muestra unos porcentajes de sensibilidad algo menores a la eritromicina, clindamicina, gentamicina, levofloxacino y cotrimoxazol. En los SARM, al igual que la daptomicina, tampoco la vancomicina, teicoplanina, linezolid, quinupristina-dalfopristina y cotrimoxazol se ven afectados. No sucede lo mismo con el resto de los antibióticos, cuya actividad se reduce en diferente medida en estos aislados, apareciendo tasas importantes de coresistencia, sobre todo con las fluoroquinolonas. Prácticamente lo mismo ocurre en SCN, en los que sólo la daptomicina, vancomicina, linezolid y quinupristina-dalfopristina mantienen el 100% de actividad tanto en los aislados sensibles como en los resistentes a la meticilina. La teicoplanina muestra una ligera pérdida de eficacia, no relacionada con la resistencia a la meticilina. El resto de

los antibióticos, aun siendo algunos muy activos frente a SCN sensibles a la meticilina, se ven afectados de manera sustancial en SCN resistentes a la meticilina, sobre todo el levofloxacino.

Frente al conjunto de enterococos, sólo la daptomicina y el linezolid son activos frente a la totalidad de éstos, que incluyen tres aislados de *E. faecium* resistentes a la vancomicina. Además de ambos antibióticos, la vancomicina, teicoplanina y ampicilina son totalmente efectivos frente a *E. faecalis*. Los tres aislados de *E. faecium* resistentes a la vancomicina lo son también a la quinupristina-dalfopristina, ampicilina y levofloxacino.

Los estreptococos betahemolíticos *S. pyogenes* y *S. agalactiae*, que mantienen una exquisita sensibilidad a los antibióticos betalactámicos, son también sensibles en el 100% a la daptomicina, vancomicina, teicoplanina, linezolid, quinupristina-dalfopristina y levofloxacino y sólo manifiestan pérdida de sensibilidad a la eritromicina. La tasa de sensibilidad a la penicilina de los estreptococos del grupo viridans estudiados es del 80% y sólo del 53% a la eritromicina. Frente a todos ellos la daptomicina, vancomicina, teicoplanina y linezolid son plenamente activos.

Discusión

Los resultados obtenidos confirman la actividad de la daptomicina sobre estafilococos, enterococos y estreptococos puesta ya de manifiesto por otros autores^{1,2,4-6}. Entre los aislados estudiados no existen estafilococos resistentes al linezolid, vancomicina o quinupristina-dalfopristina, pero varios trabajos han demostrado la excelente actividad de la daptomicina frente a estafilococos resistentes a estos antimicrobianos^{2,25,27}. No obstante, en estudios *in vitro* se ha encontrado una correlación entre la heteroresistencia a la vancomicina y a la daptomicina en algunas cepas de SARM expuestas a la vancomicina. Este hecho sugeriría que los pacientes con SARM tratados previamente con vancomicina en los que se demostrara la presencia de aislados con estas características podrían no tener una óptima respuesta a la daptomicina debido al riesgo de aparición de una subpoblación no sensible. Sin embargo, la eficacia clínica de la daptomicina no se vería afectada si el tratamiento se iniciara con este antibiótico¹³. Algunos trabajos han demostrado que la reducción de la sensibilidad a la vancomicina en SARM no afectaría significativamente a la actividad bactericida de la daptomicina¹². A pesar de ello, se aconseja estudiar previamente la sensibilidad a este antibiótico, sobre todo en los casos en los que se utilice para el tratamiento de una infección por *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina²⁸. Asimismo, se han documentado algunos casos de fallo clínico y bacteriológico durante el tratamiento con daptomicina de infecciones por SARM y por *E. faecium* resistente a la vancomicina y que previamente habían sido tratados con diferentes antimicrobianos, incluyendo vancomicina. Este hecho se correlacionó con el desarrollo de aislados con sensibilidad disminuida a la daptomicina^{29,30}.

Por otro lado, es de resaltar que, al igual que lo señalado por otros autores^{5,27}, en los aislados de SCN con pérdida de sensibilidad a la teicoplanina no se ve afectada la actividad de la daptomicina.

TABLA 1. Actividad comparativa de la daptomicina frente a estafilococos, enterococos y estreptococos

Microorganismos (n.º)	Antibiótico	CIM (µg/ml)				Porcentaje de sensibilidad
		Rango	50	90	Moda	
<i>S. aureus</i> sensible a meticilina (635)	Daptomicina	≤ 0,12-1	0,25	0,5	0,25	100
	Vancomicina	≤ 0,25-2	1	1	1	100
	Teicoplanina	≤ 2-4	≤ 2	≤ 2	≤ 2	100
	Linezolid	≤ 0,5-2	2	2	2	100
	Quinup.-dalfop.	≤ 0,25-1	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25	100
	Eritromicina	≤ 0,25-> 2	≤ 0,25	> 2	≤ 0,25	88
	Clindamicina	≤ 0,25-> 2	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	99
	Gentamicina	≤ 2-> 8	≤ 2	≤ 2	≤ 2	97
	Levofloxacino	≤ 0,25-> 4	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25	94
	Cotrimoxazol	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	99
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina (180)	Daptomicina	≤ 0,12-0,5	0,25	0,5	0,25	100
	Vancomicina	≤ 0,5-2	1	1	1	100
	Teicoplanina	≤ 2-4	≤ 2	≤ 2	≤ 2	100
	Linezolid	≤ 0,5-2	1	2	2	100
	Quinup.-dalfop.	≤ 0,25-1	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25	100
	Eritromicina	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	> 2	31
	Clindamicina	≤ 0,25-> 2	≤ 0,25	> 2	≤ 0,25	81
	Gentamicina	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	≤ 2	88
	Levofloxacino	≤ 0,25-> 4	> 4	> 4	> 4	5
	Cotrimoxazol	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	99
SCN sensible a meticilina (63)	Daptomicina	≤ 0,12-1	0,25	0,5	0,25	100
	Vancomicina	≤ 0,5-2	1	2	1	100
	Teicoplanina	≤ 2-16	≤ 2	4	≤ 2	98
	Linezolid	≤ 0,5-2	1	1	1	100
	Quinup.-dalfop.	≤ 0,25-0,5	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	100
	Eritromicina	≤ 0,25-> 2	≤ 0,25	> 2	≤ 0,25	68
	Clindamicina	≤ 0,25-> 2	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	97
	Gentamicina	≤ 2-8	≤ 2	≤ 2	≤ 2	97
	Levofloxacino	≤ 0,25-> 4	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25	92
	Cotrimoxazol	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	1	≤ 0,5	90
SCN resistente a meticilina (146)	Daptomicina	≤ 0,12-1	0,25	0,5	0,25	100
	Vancomicina	≤ 0,5-2	1	2	1	100
	Teicoplanina	≤ 2-> 16	2	8	≤ 2	97
	Linezolid	≤ 0,5-2	1	1	1	100
	Quinup.-dalfop.	≤ 0,25-1	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25	100
	Eritromicina	≤ 0,25-> 2	> 2	> 2	> 2	29
	Clindamicina	≤ 0,25-> 2	≤ 0,25	> 2	≤ 0,25	74
	Gentamicina	≤ 2-> 8	≤ 2	> 8	≤ 2	54
	Levofloxacino	≤ 0,25-> 4	4	> 4	> 4	32
	Cotrimoxazol	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	> 2	≤ 0,5	65
<i>E. faecalis</i> sensible a vancomicina (188)	Daptomicina	0,12-2	1	1	1	100
	Vancomicina	0,5-4	1	2	1	100
	Teicoplanina	0,12-1	0,25	0,25	0,25	100
	Linezolid	0,5-2	2	2	2	100
	Quinup.-dalfop.	0,5-> 2	> 2	> 2	> 2	0,5
	Ampicilina	≤ 1-8	≤ 1	4	≤ 1	100
	Levofloxacino	≤ 0,25-> 4	1	> 4	1	69
<i>E. faecium</i> sensible a vancomicina (37)	Daptomicina	1-4	2	4	2	100
	Vancomicina	0,25-2	1	1	1	100
	Teicoplanina	0,12-2	0,25	0,5	0,25	100
	Linezolid	1-2	2	2	2	100
	Quinup.-dalfop.	≤ 0,25-> 2	1	> 2	2	54
	Ampicilina	≤ 1-> 16	> 16	> 16	> 16	22
	Levofloxacino	0,5-> 4	> 4	> 4	> 4	16
<i>E. faecium</i> resistente a vancomicina (3)	Daptomicina	2				100
	Vancomicina	16-> 16				0
	Teicoplanina	≤ 2-> 16				67
	Linezolid	1-2				100
	Quinup.-dalfop.	2-> 2				0
	Ampicilina	> 16				0
	Levofloxacino	> 4				0

(Continúa)

TABLA 1. Actividad comparativa de la daptomicina frente a estafilococos, enterococos y estreptococos (Continuación)

Microorganismos (n.º)	Antibiótico	CIM ($\mu\text{g/ml}$)				Porcentaje de sensibilidad
		Rango	50	90	Moda	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (66)	Daptomicina	$\leq 0,06-0,25$	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$	100
	Vancomicina	0,25-0,5	0,25	0,5	0,25	100
	Linezolid	0,25-2	1	1	1	100
	Quinup.-dalfop.	$\leq 0,25-1$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	$\leq 0,25$	100
	Penicilina	$\leq 0,01-0,06$	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	100
	Ceftriaxona	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	100
	Eritromicina	$\leq 0,06-> 2$	$\leq 0,06$	> 2	$\leq 0,06$	70
	Levofloxacino	$\leq 0,5-2$	$\leq 0,5$	1	$\leq 0,5$	100
<i>Streptococcus agalactiae</i> (40)	Daptomicina	$\leq 0,12-0,5$	0,25	0,25	0,25	100
	Vancomicina	0,25-1	0,5	0,5	0,5	100
	Linezolid	0,5-1	1	1	1	100
	Quinup.-dalfop.	$\leq 0,25-0,5$	$\leq 0,25$	0,5	$\leq 0,25$	100
	Penicilina	$\leq 0,01-0,06$	0,03	0,06	$\leq 0,01$	100
	Ceftriaxona	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$	100
	Eritromicina	$\leq 0,06-> 2$	$\leq 0,06$	> 2	$\leq 0,06$	77
	Levofloxacino	$\leq 0,5-1$	$\leq 0,5$	1	$\leq 0,5$	100
Estreptococos del grupo viridans (40)	Daptomicina	$\leq 0,06-0,5$	0,25	0,5	0,25	100
	Vancomicina	0,25-1	0,5	1	0,5	100
	Linezolid	0,25-2	0,5	1	1	100
	Quinup.-dalfop.	$\leq 0,25-1$	0,5	0,5	0,5	100
	Penicilina	$\leq 0,01-2$	0,06	1	0,03	80
	Ceftriaxona	$\leq 0,25-2$	$\leq 0,25$	1	$\leq 0,25$	95
	Eritromicina	$\leq 0,06-> 2$	$\leq 0,06$	> 2	$\leq 0,06$	53
	Levofloxacino	$\leq 0,5-> 4$	1	1	$\leq 0,5$	97

CIM: concentración inhibitoria mínima; SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativa; Quinup.-dalfop.: quinupristina-dalfopristina.

Aunque en nuestra serie sólo presentamos tres aislados de *E. faecium* resistentes a la vancomicina, la excelente actividad de la daptomicina frente a enterococos multiresistentes ha sido puesta de manifiesto en otras publicaciones^{2,5}. Los *E. faecalis* son también sensibles en su totalidad a la ampicilina, vancomicina y linezolid, pero hay que destacar que estos antibióticos son bacteriostáticos frente a enterococo, a diferencia de la daptomicina, que actúa como bactericida³¹. Para conseguir un efecto bactericida con la ampicilina o la vancomicina es necesaria una terapia combinada con un aminoglucósido³² y en nuestra serie el 32% de los enterococos muestran un alto nivel de resistencia a la gentamicina (datos no mostrados).

Los estreptococos del grupo viridans, agentes etiológicos de más del 30% de las endocarditis en válvula nativa, son en este trabajo muy sensibles a la acción de la daptomicina, al igual que en otros publicados^{5,33}. Se ha descrito un aislado clínico de *S. mitis* con una CIM de 8 $\mu\text{g/ml}$ en un estudio multicéntrico europeo²⁷. Sin embargo, en otro trabajo que analiza la actividad de daptomicina frente a 50 aislados de estreptococos del grupo viridans procedentes de pacientes con endocarditis³, todos son inhibidos por una concentración $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ de daptomicina.

En un amplio estudio sobre la actividad *in vitro* de la daptomicina frente a aislados recogidos en hospitales norteamericanos (EE.UU. y Canadá) entre los años 2002 y 2005 no se encuentran diferencias geográficas ni a lo largo del tiempo cuando se compara la distribución de los valores de CIM de los aislados de *S. aureus* en los diferentes años⁵. Del mismo modo, en España no hay evidencia de pérdida de la actividad de la daptomicina frente a estafilococos y enterococos en los 5 años de nuestro estudio al mantenerse prácticamente inalterables los valores de CIM

modal en el tiempo, aunque durante este período este antimicrobiano no estuvo comercializado y sólo se utilizó en ensayos clínicos.

En resumen, en este trabajo se demuestra la excelente actividad de la daptomicina frente a estafilococos, enterococos y estreptococos en España, que se mantiene a lo largo de los años. Según estos resultados y los ensayos clínicos publicados¹⁹⁻²¹, la daptomicina constituiría, en sus indicaciones clínicas, una excelente opción terapéutica para las infecciones graves por microorganismos grampositivos, incluyendo los multiresistentes.

Bibliografía

- Eliopoulos GM, Willey S, Reiszner E, Spitzer PG, Caputo G, Moellering RC Jr. In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;30:532-5.
- Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Gruz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1062-6.
- Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of daptomycin against clinical isolates of Gram-positive bacteria. *J Infect Chemother.* 2005;11:207-9.
- Diederer BM, Van Duijn I, Willemsse P, Kluytmans JA. In vitro activity of daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, including heterogeneously glycopeptide-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3189-91.
- Pfaller MA, Sader HS, Jones RN. Evaluation of the in vitro activity of daptomycin against 19,615 clinical isolates of Gram-positive cocci collected in North American hospitals (2002-2005). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:459-65.
- Rybak MJ. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Supl 1:24-32.
- Andrew JH, Wale MC, Wale LJ, Greenwood D. The effect of cultural conditions on the activity of LY146032 against staphylococci and streptococci. *J Antimicrob Chemother.* 1987;20:213-21.

8. Lamp KC, Rybak MJ, Bailey EM, Kaatz GW. In vitro pharmacodynamic effects of concentration, pH, and growth phase on serum bactericidal activities of daptomycin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:2709-14.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. 2006. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. CLSI/NCCLS M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
10. Hancock RE. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:209-18.
11. Cui L, Tominaga E, Neoh HM, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1079-82.
12. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin bactericidal activity and correlation between disk and broth microdilution method results in testing of *Staphylococcus aureus* strains with decreased susceptibility to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2330-6.
13. Sakoulas G, Alder J, Thauvin-Eliopoulos C, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Induction of daptomycin heterogeneous susceptibility in *Staphylococcus aureus* by exposure to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1581-5.
14. Silverman JA, Oliver N, Andrew T, Li T. Resistance studies with daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1799-802.
15. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, Lolans K, Quinn JP, Weinstein RA. Development of daptomycin resistance in vivo in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5285-7.
16. Vikram HR, Havill NL, Koeth LM, Boyce JM. Clinical progression of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis associated with reduced susceptibility to daptomycin. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5384-7.
17. Long JK, Choueiri TK, Hall GS, Avery RK, Sekeres MA. Daptomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a patient with acute myeloid leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1215-6.
18. Fraher MH, Corcoran GD, Creagh S, Feeney E. Daptomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a patient with no prior exposure to daptomycin. *J Hosp Infect.* 2007;65:376-8.
19. Martone WJ, Lamp KC. Efficacy of daptomycin in complicated skin and skin-structure infections due to methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*: results from the CORE Registry. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:2337-43.
20. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. *S. aureus* Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-65.
21. Cunha BA, Eisenstein LE, Hamid NS. Pacemaker-induced *Staphylococcus aureus* mitral valve acute bacterial endocarditis complicated by persistent bacteremia from a coronary stent: Cure with prolonged/high-dose daptomycin without toxicity. *Heart Lung.* 2006;35:207-11.
22. Fluit AC, Wielders CL, Verhoef J, Schmitz FJ. Epidemiology and susceptibility of 3,051 *Staphylococcus aureus* isolates from 25 university hospitals participating in the European SENTRY study. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3727-32.
23. Johnson AP. Antibiotic resistance among clinically important Gram-positive bacteria in the UK. *J Hosp Infect.* 1998;40:17-26.
24. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med.* 2003;348:1342-7.
25. Johnson P, Mushtaq S, Warner M, Livermore DM. Activity of daptomycin against multi-resistant Gram-positive bacteria including enterococci and *Staphylococcus aureus* resistant to linezolid. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24:315-9.
26. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58:163-70. Epub 2007 Mar 26.
27. Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, Milatovic D. In vitro activity of daptomycin against gram-positive European clinical isolates with defined resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1007-11.
28. Patel JB, Jevitt LA, Hageman J, McDonald LC, Tenover FC. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1652-3.
29. Skiest DJ. Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin. *J Clin Microbiol.* 2006;44:655-6.
30. Lewis JS II, Owens A, Cadena J, Sabol K, Patterson JE, Jorgensen JH. Emergence of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1664-5.
31. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:283-8.
32. Stefani S, D'Amico G, Mezzatesta ML, Lo Tauro R, Pellegrino MB, Nicoletti G. High-level resistance to aminoglycosides in enterococci; incidence and alternative active antibiotic combinations in vitro. *Drugs Exp Clin Res.* 1990;16:391-5.
33. Streit JM, Steenbergen JN, Thorne GM, Alder J, Jones RN. Daptomycin tested against 915 bloodstream isolates of viridans group streptococci (eight species) and *Streptococcus bovis*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:574-8.