



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Daptomicina en el contexto de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias grampositivas

Francisco Javier Candel González

Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:
Daptomicina
Vancomicina
Heterorresistencia
Bacteriemia
Endocarditis
Registro CORE
Staphylococcus aureus

La infección por grampositivos resistentes (GPR) es muy prevalente, sobre todo en el medio hospitalario. El incremento en el uso de glucopéptidos tiene un coste microbiológico: cepas resistentes a vancomicina (escasas), cepas con sensibilidad intermedia, heterorresistencia o tolerancia a glucopéptidos, y cepas sensibles a glucopéptidos pero con mayores concentraciones mínimas inhibitorias, que obligan a aumentar la dosis de vancomicina y su toxicidad. Con la inclusión de linezolid y gracias a su perfil farmacodinámico se han podido tratar con más eficacia infecciones localizadas por GPR en áreas de difusión compleja o tejidos isquémicos, a un escaso coste microbiológico en selección de cepas resistentes. Algo parecido ha sucedido con tigeciclina; su amplio espectro le ha permitido el tratamiento de infecciones complejas mixtas por patógenos resistentes. Sin embargo, su condición de antibióticos bacteriostáticos limita a ambos en el manejo inicial de la bacteriemia, la endocarditis o la infección en huésped inmunocomprometido. Daptomicina constituye una alternativa eficaz frente a estas infecciones graves por GPR, por su alto poder bactericida precoz y por no afectarse por estos fenómenos de heterorresistencia y tolerancia.

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

Daptomycin in the context of antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria

ABSTRACT

Keywords:
Daptomycin
Vancomycin
Heteroresistance
Bacteremia
Endocarditis
CORE registry
Staphylococcus aureus

Infection by antimicrobial-resistant Gram-positive bacteria (GPB) is highly prevalent, especially in the hospital setting. The increase in the use of glycopeptides has a microbiological cost: vancomycin-resistant strains (scarce), strains with intermediate sensitivity, heteroresistant and glycopeptide-tolerant strains and glycopeptide-sensitive strains but with a higher minimal inhibitory concentration require a higher dose of vancomycin, increasing toxicity. Because of its pharmacodynamics profile, linezolid has allowed more effective treatment of localized GPB infections in areas with complex spread and in ischemic tissues with little cost in terms of the selection of resistant strains. Similarly, because of its broad spectrum, tigecycline can be used to treat complex mixed infections caused by resistant pathogens. However, because linezolid and tigecycline are bacteriostatic agents, their use in the initial management of bacteremia, endocarditis and infection in immunocompromised hosts is limited. Because daptomycin has potent early bactericidal activity and has not been affected by heteroresistance or tolerance, this drug is an effective alternative against these severe GPB infections.

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

Introducción

El fenómeno de la multirresistencia se está convirtiendo en un problema de primera magnitud, tanto entre los microorganismos considerados tradicionalmente patógenos (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.) como entre los de menor potencial patógeno inicial (*Staphylococcus coagulasa* negativa [SCoN], *Streptococcus* del grupo *viridans* y *Corynebacterium* spp.). Estos géneros, además de la resistencia a aminopenicilinas, con frecuencia presentan también resistencia a macrólidos, lincosamidas, aminoglucósidos o quinolonas. Esto reduce el espectro antimicrobiano a los glucopéptidos, lipopéptidos, gliciliclinas y oxazolidinonas.

El presente artículo pretende revisar brevemente la epidemiología y el impacto clínico de los principales microorganismos grampositivos resistentes (GPR), las alternativas terapéuticas con que cuenta el prescriptor ante este perfil de resistencia y el papel que juega la daptomicina como relevo en este tipo de infecciones.

Epidemiología de los principales grampositivos resistentes de interés clínico

La infección estafilocócica es una de las principales causas de infección en los hospitales norteamericanos, y *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) continúa siendo el más frecuente, aislándose en más del 60% de los casos. Según el informe anual del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), más de un tercio de los países europeos presenta una prevalencia mayor del 25% de SARM. Concretamente, en nuestro país y en el entorno hospitalario, el estudio EPINE 2010 reveló que el 51% de los aislados de *S. aureus* en los hospitales españoles era resistente a la meticilina y que SARM fue el agente causal de más del 10% del total de las infecciones nosocomiales¹.

El mayor problema que SARM genera en la comunidad médica es el de su multirresistencia. El estudio VIRA demuestra que la mayoría de las cepas de SARM también es resistente a ciprofloxacino (96%), eritromicina (79%), clindamicina (47%) y presenta un porcentaje elevado de resistencias frente a gentamicina (30%) y mupirocina (20%)². Este fenómeno de multirresistencia que presentaba SARM, así como otras especies de *Staphylococcus*, deparó un incremento en la prescripción de vancomicina durante las últimas 3 décadas y, como consecuencia, se han ido aislando cepas de SARM con sensibilidad disminuida a la vancomicina, conocidas como cepas VISA (*vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*). También se ha comunicado en este tiempo la aparición de cepas de SARM con resistencia de alto nivel a vancomicina, de carácter plasmídico, infrecuentes, pero de potencial transmisibilidad¹. Sin embargo, además hay un fenómeno de disminución de eficacia de los glucopéptidos debido a la existencia de cepas de SARM cuya concentración mínima inhibitoria (CMI) está dentro del rango de sensibilidad (≤ 2 mg/l), en el que vancomicina alcanza concentraciones subóptimas en el foco a la dosis estándar. De entre los antibióticos clásicos, las cepas de SARM mantienen sensibilidad a cotrimoxazol, aunque el manejo clínico de las infecciones con el citado fármaco se hace complejo por dificultades de la concentración en el foco y por la frecuente intolerancia. También rifampicina, fosfomicina y quinupristina-dalfopristina mantienen elevados porcentajes de sensibilidad, aunque la experiencia con ellos en modelos de infección por SARM es escasa, siendo útiles en combinación terapéutica. Entre 2003 y 2007 se comercializaron en España 3 antibióticos frente a grampositivos, linezolid, tigeciclina y daptomicina, activos frente a SARM, incluyendo aquellos con sensibilidad reducida a glucopéptidos. No obstante, se han descrito brotes aislados de SARM con resistencia a linezolid, sobre todo en unidades de críticos y pretratados con el fármaco³⁻⁵, así como algún fracaso terapéutico aislado con daptomicina en pacientes con bacteriemia o endocarditis y tratados largamente con gluco o lipopéptidos⁶.

Paralelamente a la mayor instrumentación a la que se somete a los pacientes, ha aumentado también el protagonismo de SCoN. Estas especies representan un porcentaje similar a *S. aureus* en la infección nosocomial. Aunque no se caracterizan por su alto potencial patógeno, SCoN son capaces de producir enfermedades subagudas o crónicas de difícil manejo, merced a su capacidad de adherirse a los dispositivos médicos, desarrollando biofilms que dificultan la difusión de antibióticos, y a su multirresistencia a éstos. Los principales cuadros clínicos a los que se asocian son las bacteriemias relacionadas con el catéter, la infección del material de osteosíntesis y la infección de dispositivos intravasculares o ventriculoperitoneales. Las especies más frecuentemente aisladas son *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus* y *S. warneri* y sus perfiles de resistencia son del 66% frente a cloxacilina y eritromicina, del 55% frente a ciprofloxacino, y del 45% frente a clindamicina y gentamicina². La resistencia de SCoN a glucopéptidos es aún anecdótica, con un porcentaje menor del 0,5% frente a teicoplanina y con un 100% de las cepas sensibles a vancomicina. En relación con los nuevos antimicrobianos, la resistencia a linezolid es inferior al 2% según diferentes series^{2,7}, 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^{2,7-9}.

Su condición de comensal entérico y su frecuente resistencia a antimicrobianos hacen del género *Enterococcus* uno de los principales patógenos nosocomiales. El 10% de las infecciones nosocomiales está producido por *Enterococcus* spp., doblándose este porcentaje en el paciente crítico¹. La mayoría de *E. faecalis* mantienen sensibilidad a ampicilina; sin embargo, *E. faecium* con frecuencia es resistente (más del 60%). Todas las especies del género *Enterococcus* son intrínsecamente resistentes a las cefalosporinas, a concentraciones terapéuticas de clindamicina y aminoglucósidos, y presentan porcentajes elevados de resistencia a ciprofloxacino. Además, en el caso de los aminoglucósidos, en España se registra más de un 30% de aislados de *Enterococcus* spp. con resistencia de alto nivel a aminoglucósidos, que imposibilita el sinergismo con betalactámicos en el tratamiento de infecciones graves, como la bacteriemia o la endocarditis. Esta multirresistencia obligó al empleo de glucopéptidos en el tratamiento de la infección enterocócica grave y, como consecuencia, aparecieron las primeras cepas de *E. faecium* resistente a vancomicina (EFRV). En España, el porcentaje de estas cepas de EFRV es inferior al 5% y en Europa aparecen hasta en un 25% de los aislados. Sin embargo, en Estados Unidos esta resistencia supera el 60% y se ha convertido en un auténtico problema en el tratamiento de la enfermedad diseminada por EFRV, así como en la infección del paciente crítico, dializado o inmunocomprometido¹. Éste fue el relevo que vinieron a tomar linezolid, tigeciclina o daptomicina, que en la actualidad constituyen las alternativas terapéuticas más óptimas frente a la infección por *Enterococcus* spp. multirresistente. A pesar de su gran actividad, excepcionalmente se han descrito aislados de *Enterococcus* spp. resistentes a linezolid, por mutaciones ribosómicas en el dominio V de la subunidad 23S del ARN, o por expresión del gen *cfr*^{5,10}. También de manera excepcional se han descrito aislados de EFRV con resistencia a daptomicina por mutaciones en las proteínas de la familia GdpD (*glycerophosphoryl diester phosphodiesterase*) o en las proteínas de membrana LiaF (*lipid II cycle-interfering antibiotics protein*)¹¹.

Corynebacterium spp. ha incrementado su significación clínica. Tradicionalmente relacionados con la colonización-infección de la piel, los microorganismos del género *Corynebacterium* son capaces de desencadenar infecciones en pacientes predispuestos. Actualmente se encuentran relacionados con cuadros de relevancia clínica, como la neumonía asociada a ventilación mecánica, la infección en portadores de dispositivos, o la infección urinaria, bacteriemia o endocarditis en pacientes inmunocomprometidos¹². Algunas especies del género *Corynebacterium* (*C. amycolatum*, *C. striatum*, *C. jeikeium*, *C. urealyticum*) son multirresistentes, expresando resistencia a clindamicina, gentamicina, eritromicina y, frecuentemente, a ciprofloxa-

cino y penicilina, pero, en general, todas son uniformemente sensibles a glucopéptidos, lipopéptidos, oxazolidinonas y gliciliclinas¹³.

Optimización de la terapia frente a grampositivos en función de la resistencia

En la actualidad hay 4 fármacos útiles en las infecciones por GPR: vancomicina, linezolid, tigeciclina y daptomicina.

La vancomicina es el fármaco que más se ha utilizado y del que más información se dispone. Ocupa un lugar prioritario en todos los modelos de infección y en todas las guías de práctica clínica frente a GPR. Sin embargo, el incremento en su uso ha deparado una serie de fenómenos de tolerancia, persistencia y heterorresistencia. Esto, unido al mejor conocimiento farmacocinético de sus limitaciones en la difusión tisular, daría explicación a los fracasos terapéuticos descritos con su empleo.

La *tolerancia* es un fenómeno por el cual las bacterias, en presencia de antibióticos bactericidas, dejan de crecer, pero no mueren o lo hacen con mayor lentitud, convirtiendo a un antibiótico bactericida en bacteriostático, hecho que se puede observar en las curvas de letalidad. Esto se debe a mutaciones en los genes que regulan la activación de las autolisinas, que no cumplen adecuadamente su cometido final, la lisis bacteriana. Estudios histoquímicos demuestran, además, la posible existencia de engrosamiento de la pared celular y alteraciones electroquímicas en ella^{14,15}. La consecuencia es la viabilidad en subpoblaciones de la biota capaz de duplicarse con posterioridad y de mantener/reactivar el proceso infeccioso.

El porcentaje de cepas tolerantes de SARM está en torno al 6% frente a vancomicina y sobre el 18% frente a teicoplanina, porcentaje que podría incrementarse en aislados de *S. aureus* en biofilms de endocarditis hasta un 20% a vancomicina y hasta un 40% a teicoplanina. Estos fenómenos de tolerancia son aún mayores en aislados heterorresistentes, de manera que el 100% de los VISA, el 75% de los hetero-VISA (h-VISA) y el 15% de los SARM presentan fenómenos de tolerancia a glucopéptidos. También están descritos fenómenos de tolerancia hasta en un 25% de los SCoN, en un 10% de los *S. pneumoniae*, hasta en un 40% de *Streptococcus* del grupo *viridans* y en la práctica totalidad de los aislados de *Enterococcus* spp. En el laboratorio no se puede detectar la tolerancia en la rutina simplemente determinando la CMI, y es necesario determinar la CMB (concentración mínima bactericida). Cuando el cociente CMB/CMI es ≥ 32 es indicativo de tolerancia. La tolerancia se observa en las curvas de letalidad, de forma que se acepta la presencia de tolerancia si el descenso del inóculo inicial tras exponer a la cepa al antibiótico es $< 3 \log_{10}$ ¹⁵⁻¹⁷.

En la actualidad, tan sólo hay un antimicrobiano bactericida que no se afecta por fenómenos de tolerancia, la daptomicina. Entre los bacteriostáticos disponemos en la actualidad de linezolid y tigeciclina. Se ha comunicado una correlación entre el incremento de la CMI de vancomicina en *S. aureus* y una elevación paralela de la CMI de daptomicina asociada a algún fracaso terapéutico¹⁸. Por ello se recomienda determinar la CMI de daptomicina en el laboratorio cuando existe una disminución de sensibilidad a vancomicina¹⁵. Hay 2 estrategias para salvar en la clínica los fenómenos de tolerancia. La primera consiste en emplear combinaciones terapéuticas buscando sinergismo; la segunda, en la sustitución del glucopéptido por la daptomicina, que no se afecta por estos fenómenos de tolerancia.

La *persistencia* es la capacidad que tienen algunas poblaciones bacterianas de sobrevivir a concentraciones letales de antibióticos, sin estar relacionada con ningún mecanismo de resistencia adquirido. Esta subpoblación ($< 10\%$ de la biota) presenta un crecimiento más lento, no compite por los nutrientes y los antimicrobianos en el seno de ella funcionan peor. La población persistente de la biota sobrevive en circunstancias de estrés garantizando eventualmente la continuidad de la especie una vez concluido éste¹⁵. Existe proximidad cualitativa entre el fenómeno de la persistencia y el ambiente que se genera en el biofilm. De hecho, hay células persistentes en el interior

de las matrices polisacáridas de éstos, algunas además heterorresistentes. En ambas, la actividad de los antimicrobianos es reducida, más aún si el mecanismo de acción de éstos actúa sobre la división celular en una población quiescente. En estos modelos de infección, los antimicrobianos con efecto detergente o los que actúan sobre los mecanismos de integridad celular como la síntesis proteica ribosómica (linezolid, tigeciclina) o la síntesis de los ácidos nucleicos (quinolonas, rifampicina), incluso en asociación, han demostrado ser útiles^{19,20}.

La presencia de resistencia en una pequeña subpoblación seleccionable de la población total de una cepa se denomina *heterorresistencia*. El problema de la heterorresistencia es la dificultad de su detección en el laboratorio. En un estudio reciente, que determinaba la sensibilidad de aislados de *Staphylococcus* spp. procedentes de bacteriemias, se identificaron 34 cepas de SARM frente a las cuales la CMI de la vancomicina era ≥ 2 mg/l. De éstos, 33 se informaron como sensibles según criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (solamente frente a una cepa, la CMI de la vancomicina era de 4 mg/l). En 9 de ellos se encontraron fenómenos de heterorresistencia. De no haber estado incluidas estas cepas en un estudio clínico, su resistencia habría pasado desapercibida^{8,17}. Se estima que existe heterorresistencia en un 10% de los aislados de SARM con CMI de vancomicina de 1,5 mg/l, en un 30% de los aislados con CMI de 2 mg/l y en más de un 70% de los aislados con CMI de 3 mg/l²¹. En la tabla 1 se resumen los puntos de corte de sensibilidad de *S. aureus* a vancomicina y algunos procedimientos para aproximar la detección de heterorresistencia en el laboratorio de microbiología. El método de determinación de sensibilidad empleado también puede ser determinante en el fracaso terapéutico, de manera que los sistemas automatizados como el Vitek (Biomérieux®) ofrecen CMI más bajas que los ofrecidos, a igualdad de inóculo, por el método de E-test, pudiendo esto generar una información desvirtuada²². Quizá situándose en el escenario más desfavorable y conociendo el porcentaje de heterorresistencia sería aconsejable plantear la sustitución de vancomicina con CMI > 1 mg/l determinada por E-test, de cara a la mejor detección de cepas heterorresistentes. Recientemente ha sido publicado un muestreo de opinión entre expertos, en el que se comienza a plantear la sustitución de la vancomicina con CMI de 1,5 mg/l²³. Un metaanálisis reciente realizado por van Hal et al revela un significativo mayor índice de fracasos terapéuticos en pacientes infectados por cepas heterorresistentes tratados con vancomicina, que no parecía repercutir en la mortalidad²⁴.

El mayor conocimiento farmacocinético de vancomicina también nos revela complicaciones con su manejo. Vancomicina no alcanzó la concentración óptima de 15 y 20 mg/l, en voluntarios sanos, requerida para el tratamiento de una infección grave (meningitis, neumonía) a la dosis de 1 g/12 h, no llegando a más de 10 mg/l a las 96 h. A la dosis de 1 g/8 h (dosis de riesgo de toxicidad renal), vancomicina alcanzó esta concentración óptima a las 96 h²⁵. En circunstancias patológicas, probablemente estas cifras serían aun peores. La difusión tisular constituye otro escollo para la vancomicina que, en un estudio, difícilmente alcanzó concentraciones de seguridad pulmonar a partir de la tercera-cuarta horas de perfusión en la pauta estándar en pulsos, recomendando los autores emplear una concentración mayor y en perfusión continua²⁶.

Implicaciones clínicas del incremento de la concentración mínima inhibitoria a vancomicina en *Staphylococcus aureus*

Como consecuencia los fenómenos antes descritos se está experimentando un incremento en la CMI a vancomicina en las cepas de SARM, fenómeno denominado MIC Creep, de manera que la media de la CMI en los aislados de 2001 era de 0,5 mg/l, en 2003 en torno a 1 mg/l y en 2005 alrededor de 1,5 mg/l²⁷. Esto, unido a la limitada capacidad de difusión tisular de la vancomicina, obliga a incrementar su concentración en el foco infeccioso para poder alcanzar el cociente

Tabla 1Resumen de las definiciones de sensibilidad a glucopéptidos de *Staphylococcus aureus* y métodos para la detección de la heterorresistencia en el laboratorio de microbiología

Sensibilidad de <i>Staphylococcus aureus</i> a los glucopéptidos			
	CLSI anterior 2006	CLSI 2006	EUCAST 2009
Sensible (VSSA)	≤ 4 mg/l	≤ 2 mg/l	≤ 2 mg/l
Intermedio (VISA)	8-16 mg/l	4-8 mg/l	-
Resistente (VRSA)	≥ 32 mg/l	≥ 16 mg/l	≥ 4 mg/l
Sensibilidad reducida a vancomicina (SA-RVS)	CMI ≥ 4 µg/ml o AUC _[van] en curva de letalidad ≥ 0,9 de la AUC de la cepa Mu3		
Heterorresistencia (h-VISA)			
Análisis de los perfiles poblacionales (PAP) (estándar)	Cepas de VSSA que producen de manera constante en subcultivo colonias en las que el cociente VISA/VRSA sea ≥ 1 × 10 ⁶ según PAP		
Lectura 48 h inóculo estandar	Agar BHI + vancomicina a 6 µg/ml depositando 10 µl de inóculo (0,5 de McFarland). Sensibilidad 4,5-12%; especificidad 68-100%		
Lectura 48 h alto inóculo	Agar Mueller-Hinton + teicoplanina a 5 µg/ml depositando 10 µl de inóculo (2 de McFarland). Sensibilidad 98%; especificidad 53%		
	Cepas con CMI ≥ 2 mg/l. Repetir CMI depositando 10 µl de inóculo (2 de McFarland, macrométodo). Sensibilidad 69-98%; especificidad 89-94%		

CMI: concentración mínima inhibitoria; PAP: análisis de los perfiles poblacionales.

Tomada de referencia 20 y de Howden et al. Clin Microbiol Rev. 2010;23:99-139; <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>

farmacodinámico de efectividad posológica de AUC/CMI > 400. 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, y esto sólo se consigue incrementando la dosificación por encima de la convencional²⁸, lo cual redundaría en una mayor toxicidad, que podría ser mayor al 30% en los pacientes con cursos convencionales de tratamiento²⁹, y más en pacientes críticos³⁰. 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 mortalidad³¹⁻³³.

Las oxazolidinonas son moléculas de bajo peso molecular, con una biodisponibilidad, cuando se administran por vía intravenosa o por vía oral, próxima al 100% y con un volumen de distribución alto. En relación con la neumonía nosocomial, linezolid presenta una elevada difusión pulmonar y una excelente actividad in vitro frente a GPR. En estudios clínicos ha demostrado mayores tasas de curación clínica, erradicación microbiológica y supervivencia que vancomicina en neumonía nosocomial, y especialmente en el grupo asociado a ventilación mecánica por SARM^{34,35}. Esto lo convierte en una excelente alternativa terapéutica en pacientes con neumonía por SARM, más aún si el paciente presenta insuficiencia renal o si la CMI de la vancomicina es > 1 mg/l. En relación con la infección complicada de piel y tejidos blandos, linezolid es más eficaz que vancomicina, manteniendo una menor estancia media, una mayor erradicación microbiológica y un menor número de complicaciones³⁶. También existen evidencias de la actividad de linezolid en la infección osteoarticular y protésica por GPR, donde solo o asociado a rifampicina ha demostrado unas excelentes tasas de curación, recambiando o manteniendo la prótesis³⁷. Linezolid se ha mostrado muy activo y útil en las infecciones del sistema nervioso central por su excelente difusión a través de la barrera hematoencefálica. Este hecho y su conocida actividad sobre los biofilms se han traducido en éxitos terapéuticos en infecciones asociadas a shunts ventriculoperitoneales, incluso sin retirar el dispositivo³⁸. Sin embargo, este perfil bacteriostático del fármaco y su elevado volumen de distribución hacen que no tenga apenas uso en el tratamiento de la bacteriemia³⁹.

El mayor empleo de tigeciclina frente a GPR en la práctica clínica se hace en la infección complicada de piel y tejidos blandos, donde se han descrito tasas de sensibilidad a tigeciclina en SARM y EFRV del 100%. Concretamente, y debido a su amplio espectro, se suele emplear en las infecciones mixtas de piel y blandas como úlceras por presión, infecciones del pie del diabético, etc.⁴⁰. Además, existe algu-

na experiencia en neumonía por SARM en modelos murinos, y en humanos también ha sido empleada con éxito en neumonía del paciente crítico, incluidas cepas de SARM y resistentes a linezolid³.

Daptomicina en las infecciones por microorganismos grampositivos resistentes

Daptomicina es un lipopéptido con un mecanismo de acción similar al de un detergente, alterando la permeabilidad de la membrana plasmática bacteriana, de forma parecida a como lo hacen las polimixinas, mediante un mecanismo dependiente del calcio⁴¹. Presenta un volumen de distribución bajo, confiriéndole un perfil farmacodinámico favorable para el tratamiento de la bacteriemia o la endocarditis. El parámetro farmacodinámico que mejor predice su eficacia clínica es el ABC/CMI. Tiene una elevada actividad bactericida con una rápida reducción logarítmica dependiente de la concentración⁴². Se afecta poco por el inóculo bacteriano, nada por los cambios de pH, presenta actividad bactericida sobre la población bacteriana en fase estacionaria⁴³ y, por su mecanismo de acción, presenta poca actividad proinflamatoria. Difunde con dificultad al alvéolo pulmonar, por interacción con el surfactante, lo que se ha correlacionado con fracasos terapéuticos en infección pulmonar⁴⁴. Presenta la particularidad de su difusión a los biofilms, lo que hace al producto atractivo en sellado de catéteres¹⁹ en las infecciones en portadores de dispositivos endovasculares y en el interior de vegetaciones en modelos de endocarditis. Daptomicina es activa frente a la práctica totalidad de los grampositivos, tanto aerobios (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Listeria* spp., *Corynebacterium* spp.) como anaerobios (*Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp. y *Propionibacterium* spp.), incluyendo cepas resistentes a penicilinas, aminoglucósidos y glucopéptidos.

Daptomicina en la infección de piel y tejidos blandos

La primera indicación que obtuvo daptomicina fue en el tratamiento empírico y dirigido de la infección de piel y tejidos blandos (IPTB). En 2004, Arbeit et al⁴⁵ presentaron los resultados de un estudio comparativo entre daptomicina y comparador, sin diferencias estadísticamente significativas en la curación clínica y en la erradicación microbiológica. Sin embargo, sí que observaron un significativo acortamiento de la estancia media respecto al comparador, que los autores atribuyeron a su actividad rápidamente bactericida. Desde el

Tabla 2
Experiencia clínica con daptomicina. Registros CORE (Cubicin Outcomes Registry and Experience)

	IPTB %	Bacteriemia %	Endocarditis %	IOA %	Otras %	Primera línea %	Rescate %	Éxito %	Ref
CORE 2005, Estados Unidos, n = 949	45	23	3,1	12,2	16,1	ND	ND	85	114
EUCORE 2007-2010, Europa, n = 1.127	33	22	12	6	22	27	73	79	88
EUCORE 2007-2010, España, n = 345	33	30	18	6	13	16	84	78	89

IPTB: infección de piel y tejidos blandos; IOA: infección osteoarticular.

Tomada de referencias 61 y 62, y de Martone et al. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1183-7.

punto de vista microbiológico, en 3.573 aislados clínicos procedentes de IPTB entre 2003 y 2008, donde el 71% era *S. aureus*, con un 22% de resistencia a oxacilina, el 9% *Enterococcus* spp. y el 10% *Streptococcus* spp., daptomicina se mostró, junto con linezolid, como los más eficaces⁴⁶. De entre todos los pacientes incluidos hasta 2004 en el registro CORE (Cubicin Outcomes Registry and Experience) en Estados Unidos, 522 fueron evaluados por IPTB con un éxito global superior al 53%⁴⁷. En el mismo registro, pero en Europa (EU-CORE), con más de 1.100 pacientes, un 33% fue tratado con daptomicina por IPTB de distintas causas (infección del pie del diabético, infección del sitio quirúrgico, úlceras por presión, celulitis, etc.), con un 79% de curación^{48,49} (tabla 2). Recientemente se ha publicado también la experiencia en infección del sitio quirúrgico del registro CORE del año 2007. De los 962 pacientes con IPTB, 104 presentaban infección del sitio quirúrgico, estando representadas todas las profundidades en la incisión (superficiales, profundas y compartimentales) en todos los tipos de cirugía. Los patógenos más frecuentes fueron *S. aureus* (68%; SARM, 61%) y *Enterococcus* spp. (26%; resistentes a vancomicina, 36%) y el porcentaje de curación fue del 89%⁵⁰. Desde el punto de vista clínico, los antibióticos de alto poder bactericida son especialmente útiles cuando la infección asienta en un huésped frágil, con comorbilidades, inmunocomprometido, o cuando la infección es bacteriémica. En ambos supuestos, un antibiótico con gran reducción logarítmica acorta el período de estado de la infección, no permitiendo que se desate la comorbilidad o que progrese la infección.

Daptomicina en la bacteriemia y la endocarditis

En 2006 se publicaron los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado en el que daptomicina resultaba no inferior a la terapia estándar en bacteriemia y endocarditis derecha (frente a cepas de SASM y SARM)⁵¹, resultados que le valieron la aprobación por la FDA y la EMA, con significativo menor daño renal en el grupo tratado con vancomicina. En un subgrupo de este estudio de 88 pacientes con infección por SARM, daptomicina fue al menos tan eficaz como vancomicina y gentamicina. El índice de éxito terapéutico en daptomicina frente a vancomicina más gentamicina fue del 45 frente al 27% en bacteriemia complicada, del 60 frente al 45% en bacteriemia no complicada y del 50 frente al 50% en endocarditis derecha⁵².

Todos los fenómenos anteriormente expuestos (tolerancia, heterorresistencia, persistencia, variabilidad en los métodos de determinación de la sensibilidad) repercuten en el incremento de la CMI de la vancomicina y en los fracasos terapéuticos, la morbimortalidad y los costes que esto depara, concretamente en la bacteriemia, motivo por el que se recomienda el empleo de daptomicina en bacteriemias y en endocarditis por SARM frente a los que la CMI de la vancomicina es > 1 mg/l. Es más, en las recientemente publicadas guías europeas del tratamiento de la infección por SARM, se recomiendan en la actualidad dosis de daptomicina por encima de las aceptadas por la FDA de 6 mg/kg/kg, subiéndolas hasta incluso a 10 mg/kg/día. El argumento empleado por los autores es que la dosis de 6 mg/kg/día podría ser capaz de permitir el desarrollo de resistencia⁵². Además se han comunicado resultados de seguridad que avalan el empleo de daptomicina a dosis superiores a 8 mg/kg/día⁵³.

En el registro CORE (2004) se incluyó un total de 168 bacteriemias con una curación del 89%⁵⁴. Se incluyeron además 49 casos de endocarditis, en su mayoría izquierdas o de ambas cavidades, con aislamientos de *S. aureus* (83% SARM) y de *E. faecium* (43% EFVR), y con un porcentaje de éxito del 63%⁵⁵. En el registro EUCORE (2007-2010), de los 1.127 pacientes tratados con daptomicina, el 22% eran bacteriemias y el 12% endocarditis⁴⁸. Analizando tan sólo los 345 pacientes tratados en España, el 30% eran bacteriemias y el 18% endocarditis⁴⁹. El porcentaje de curación en ambas fuentes fue del 79% (tabla 2).

En las guías americanas de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) sobre el tratamiento de la bacteriemia/endocarditis por SARM, se recomienda daptomicina como alternativa a la vancomicina, con nivel de evidencia AII a la dosis de 6 mg/kg/día y BIII a la de 8-10 mg/kg/día, cuando la CMI de la vancomicina frente al aislado es ≤ 1 mg/l. Si la bacteriemia es persistente o la CMI de la vancomicina es ≥ 2 mg/l se acepta la asociación de daptomicina a la dosis de 10 mg/kg/día con otro antimicrobiano como linezolid 600 mg/12 h, rifampicina 600 mg/24 h o cotrimoxazol 5 mg/kg/12 h (B-III)⁵⁶. Las guías europeas de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) recomiendan también vancomicina para el tratamiento de la bacteriemia o endocarditis por SARM cuando la CMI es ≤ 1 mg/l. Si la CMI es superior, el paciente está inmunocomprometido, tiene deterioro de la función renal, ha recibido previamente glucopéptidos o la sepsis es grave, recomiendan daptomicina a dosis ≥ 8 mg/kg/día⁵². Las guías españolas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) hacen unas recomendaciones similares, incluyendo también la daptomicina en la terapia de inicio en los pacientes con bacteriemia persistente o relacionada con el catéter⁵⁷.

Daptomicina en la infección osteoarticular

La rápida actividad bactericida, incluso en la población estacionaria, le ha valido también su empleo en infecciones sobre dispositivos (catéteres, material de osteosíntesis, etc.). Un análisis *post hoc*⁵⁸ procedente del estudio aleatorizado de Fowler et al⁵¹ incluyó a 32 pacientes con bacteriemia que desarrollaron además osteomielitis (21 tratados con daptomicina y 11 con tratamiento estándar); no se encontraron diferencias en la evolución respecto a los pacientes sometidos a tratamiento estándar, evidenciando que daptomicina podía ser una alternativa terapéutica en este modelo de infección. También en 2007 se publicaron los primeros resultados del registro CORE hasta 2004. Por entonces ya había 67 pacientes con infección osteoarticular (IOA) tratados con daptomicina con un éxito global del 88%⁵⁹. Durante los años 2005-2006 se incluyó en el CORE a 327 pacientes con IOA, se empezó a observar una tendencia a incrementar la dosis eficaz de daptomicina a ≥ 6 mg/kg/día, con un éxito global superior al 78% y con un rango de toxicidad en torno al 10%⁶⁰, aunque hay referencias recientes sobre la seguridad de daptomicina incrementando la dosis a ≥ 8 mg/kg/día frente a *S. aureus* y con una duración del tratamiento de hasta 28 días. En el registro EUCORE de 2007-2010, de los 1.127 pacientes tratados con daptomicina, el 6% tenía una IOA con un porcentaje de curación global del 79%. Estas cifras son solapables a la serie del EUCORE española^{61,62} (tabla 2).

Recientemente se ha determinado en pacientes con infección del pie del diabético la fracción ABC libre de daptomicina en tejido sano, tejido subcutáneo inflamado y hueso, y se han encontrado *ratios* de concentración en torno a 1 mg/l a las 16 y 24 h tras una perfusión de 6 mg/kg sugiriendo su utilidad en el modelo más frecuente de osteomielitis en nuestro medio⁶³. Desde 2004 se ha utilizado daptomicina en el tratamiento de todo tipo de IOA, en miembros superiores e inferiores, infecciones vertebrales, infecciones esternales y de parrilla costal, y hasta en un 41% con material de osteosíntesis con curaciones completas superiores al 55% y en torno al 69% en el seguimiento a los 6 meses. Daptomicina se ha empleado además como antibiótico de liberación mantenida en expansores cementados y en cámaras de polimetilmetacrilato en cámara con tampón Ringer a flujos de 1 ml/h, con buenos resultados en recambios protésicos^{61,64}. Por último, hay modelos experimentales que sugieren mejores resultados en el tratamiento de la IOA por SARM utilizando asociaciones de daptomicina con rifampicina o con fosfomicina^{62,65}.

Daptomicina frente a microorganismos grampositivos resistentes. Resumen final

Tal como se desarrolla en los sucesivos artículos del presente suplemento, daptomicina estaría recomendada como tratamiento de elección en bacteriemia-endocarditis por GPR, especialmente cuando la CMI de la vancomicina frente al aislado es > 1 mg/l, si el paciente presenta sepsis grave, insuficiencia renal (ClCr < 50 ml/min), dispositivo intravascular o bacteriemia persistente. También tendría cabida en el tratamiento de la IPTB con sospecha o confirmación de microorganismos GPR, que sea bacteriémica o con compromiso vital (*life-threatening infection*), hasta el momento de la estabilidad clínica, en que se podría eventualmente sustituir por linezolid. Daptomicina podría constituir también una alternativa terapéutica al linezolid en la IOA por GPR en situaciones de deterioro hemodinámico o bacteriemia. Una vez establecido el paciente, la recomendación sería emplear linezolid por su eficacia demostrada, seguridad y comodidad posológica. En ambas alternativas pudiera resultar beneficiosa la asociación de rifampicina. Por último, en el tratamiento empírico de la sepsis grave de foco no pulmonar en pacientes portadores de dispositivos intravasculares, inmunocomprometidos o con deterioro de la función renal, asociando un antibiótico activo frente a gramnegativos.

Conflicto de intereses

El autor ha sido ponente y asesor científico para Novartis, Pfizer, MSD, Astellas y Gilead.

Bibliografía

- Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias grampositivas. *Med Clin (Barc)*. 2010;135 Supl 3:10-5.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López F, Gómez M; Grupo VIRA. Actividad comparativa de la daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y frente a estafilococos coagulasa negativa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:13-6.
- Sánchez-García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA*. 2010;303:2260-4.
- Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Peláez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfr* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2010;50:821-5.
- Cercenado E, Marín M, Insa R, Bouza E. Emerging linezolid resistance: dissemination of the *cfr* gene among *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* and inability of the Etest method for detection [abstract C2-1490]. 50th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Boston, MA, USA. American Society of Microbiology. 2010.
- Sakoulas G, Rose W, Rybak MJ, Pillai S, Alder J, Moellering RC Jr, et al. Evaluation of endocarditis caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* developing nonsusceptibility to daptomicin. *J Clin Microbiol*. 2008;46:220-4.
- Picazo JJ, Betriu C, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Gómez M, López F; VIRA Study Group. Activity of daptomicin against *Staphylococci* collected from bloodstream infections in Spanish medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64:448-51.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López-Fabal F, Gómez M; VIRA Study Group. Comparative activities of daptomicin and several agents against staphylococcal blood isolates. Glycopeptide tolerance. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70:373-9.
- Baos E, Candel FJ, Merino P, Arenaza A, Sánchez M, Picazo JJ. Evolution of linezolid resistance in coagulase-negative staphylococcus strains from the intensive care unit of an university hospital in the last three years [abstract K-1918]. 51th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, USA. American Society of Microbiology. 2011.
- Spiliopoulou I, Damani A, Chini V, Zerva L, Kolonitsiou F, Anastassiou ED, et al. Linezolid-resistant enterococci in Greece: epidemiological characteristics. *Chemotherapy*. 2011;57:181-5.
- Arias CA, Panesso D, McGrath DM, Qin X, Mojica MF, Miller C, et al. Genetic basis for in vivo daptomicin resistance in enterococci. *N Engl J Med*. 2011;365:892-900.
- Candel FJ, Abarca J, Picazo de la Garza JJ. Infecciones por *Corynebacterium* spp. y *Bacillus* spp.: factores predisponentes, aspectos patogénicos de relevancia clínica y diagnóstica y cuadros clínicos. *Medicine*. 2010;10:3360-7.
- Fernández-Roblas R, Adames H, Martín-de-Hijas NZ, Almeida DG, Gadea I, Esteban J. In vitro activity of tigecycline and 10 other antimicrobials against clinical isolates of the genus *Corynebacterium*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:453-5.
- Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, Yang SJ, Proctor RA, Sahl HG, et al. Failures in clinical treatment of *Staphylococcus aureus* infection with daptomicin are associated with alterations in surface charge, membrane phospholipid asymmetry, and drug binding. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:269-78.
- Morosini MI, Cantón R. Tolerance and heteroresistance in Gram-positive microorganisms. *Med Clin (Barc)*. 2010;135 Suppl 3:16-22.
- Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD. Inhibitory and bactericidal activities of daptomicin, vancomycin, and teicoplanin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from 1985 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1735-8.
- Aguilar L, Giménez MJ, Barberán J. Glycopeptide heteroresistance and tolerance in hospital grampositive isolates: "invisible" phenomena to the clinician with clinical implications? *Rev Esp Quimioter*. 2009;22:173-9.
- Van Hal SJ, Paterson DL, Gosbell IB. Emergence of daptomicin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomicin-naïve patient—a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:603-10.
- Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomicin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1656-60.
- Parra-Ruiz J, Vidaillac C, Rose WE, Rybak MJ. Activities of high-dose daptomicin, vancomycin, and moxifloxacin alone or in combination with clarithromycin or rifampin in a novel *in vitro* model of *Staphylococcus aureus* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4329-34.
- Musta AC, Riederer K, Shemes P, Jose J, Johnson LB, et al. Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: trends over 11 years. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1640-4.
- Hsu DI, Hidayat LK, Quist R, Hindler J, Karlsson A, Yusof A, et al. Comparison of method-specific vancomycin minimum inhibitory concentration values and their predictability for treatment outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:378-85.
- Dryden M, Andrasevic AT, Bassetti M, Bouza E, Chastre J, Cornaglia G, et al. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: current clinical opinion and practice. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16 Suppl 1:3-30.
- Van Hal SJ, Paterson DL. Systematic review and meta-analysis of the significance of heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:405-10.
- Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:1050-7.
- Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccoli G, Malena M, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:865-9.
- Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:788-94.
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:82-98.
- Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:507-14.
- Fernández de Gatta García MM, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Sánchez Navarro A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:279-85.
- Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:193-200.
- Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2398-402.

33. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3315-20.
34. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest.* 2003;124:1789-97.
35. Kunkel M, Chastre JE, Kollef M, Niederman M, Shorr AF, Wunderink RG, et al. Linezolid vs vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia proven due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [abstract 5047]. 48th Annual Meeting. Infectious Diseases Society of America. Vancouver, BC, Canada. Oct 21-24, 2010.
36. Sharpe JN, Shively EH, Polk HC Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg.* 2005;189:425-8.
37. Soriano A, Gómez J, Gómez L, Azanza JR, Pérez R, Romero F, et al. Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:353-6.
38. Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, Broessner G, Helbok R, Lackner P, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:379-82.
39. Boucher H, Miller LG, Razonable RR. Serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2010;51 Suppl 2:S183-97.
40. Kosinski MA, Lipsky BA. Current medical management of diabetic foot infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:1293-305.
41. Kanafani ZA, Corey GR. Daptomycin: a rapidly bactericidal lipopeptide for the treatment of Gram-positive infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:177-84.
42. Laganas V, Alder J, Silverman JA. In vitro bactericidal activities of daptomycin against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis* are not mediated by inhibition of lipoteichoic acid biosynthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2682-4.
43. 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.
44. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis.* 2005;191:2149-52.
45. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1673-81.
46. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European medical centres. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:28-32.
47. Owens RC Jr, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. *Am J Med.* 2007;120 10 Suppl 1:S6-12.
48. González-Ruiz A, Beiras-Fernández A, Lehmkuhl H, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:912-9.
49. Almirante B. Clinical experience with daptomycin use in Spain. Global findings from EU-CORE database. *Med Clin (Barc).* 2010;135 Suppl 3:23-8.
50. Chamberlain RS, Culshaw DL, Donovan BJ, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of surgical site infections. *Surgery.* 2009;146:316-24.
51. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-65.
52. Gould IM, Cauda R, Espósito S, Gudiol F, Mazzei T, Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37:202-9.
53. Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (≥ 8 mg/kg) daptomycin therapy. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1211-9.
54. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med.* 2007;120 10 Suppl 1: S21-7.
55. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med.* 2007;120 10 Suppl 1:S28-33.
56. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52:285-92.
57. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:105-15.
58. Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, Fowler VG, Kanafani ZA, Vigliani GA, et al. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:177-82.
59. Lamp KC, Friedrich LV, Méndez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med.* 2007;120 10 Suppl 1:S13-20.
60. Crompton JA, North DS, McConnell SA, Lamp KC. Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE Registry. *J Chemother.* 2009;21:414-20.
61. Hall EW, Rouse MS, Jacofsky DJ, Osmon DR, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Release of daptomycin from polymethylmethacrylate beads in a continuous flow chamber. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;50:261-5.
62. Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh A, Massias L, Crémieux AC. Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4589-93.
63. Traummüller F, Schintler MV, Metzler J, Spindel S, Mauric O, Popovic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1252-7.
64. Rice DA, Méndez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129:1495-504.
65. Poepl W, Tobudic S, Lingscheid T, Plasenzotti R, Kozakowski N, Lagler H, et al. Daptomycin, fosfomicin, or both for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in an experimental rat model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4999-5003.