

Bacteriemia e infecciones endovasculares por grampositivos: nuevas opciones terapéuticas

Benito Almirante

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Las infecciones causadas por grampositivos son en la actualidad un problema terapéutico debido a la aparición y la diseminación de cepas con resistencia múltiple a los antibióticos utilizados como primera elección. Los glucopéptidos, considerados como fármacos alternativos, tienen una eficacia limitada para el tratamiento de las infecciones graves causadas por estos microorganismos, incluidas las bacteriemias y las infecciones endovasculares. Entre los nuevos antimicrobianos aprobados recientemente para su uso terapéutico, la daptomicina ofrece un perfil de eficacia clínica superior a linezolid y tigeciclina para el tratamiento de este tipo de infecciones. Su actividad bactericida y su potencial sinérgico con otros antibióticos, betalactámicos, rifampicina o aminoglucósidos, la sitúan entre los tratamientos de elección para las infecciones causadas por estafilococos y enterococos con resistencia múltiple a los antibióticos. La daptomicina ofrece, además, un excelente perfil de seguridad y una tasa muy reducida de resistencias. Se necesitan nuevos estudios en los que se incluya a numerosos pacientes con bacteriemia e infecciones endovasculares para establecer con precisión la eficacia clínica de estos fármacos. Los nuevos antimicrobianos, actualmente en desarrollo, presentan unas características similares a las de los glucopéptidos, con la excepción del ceftobiprole, y por ello su papel en el tratamiento de las infecciones graves por grampositivos multirresistentes aún está por determinar.

Palabras clave: Bacteriemia. Endocarditis infecciosa. Tratamiento antimicrobiano. Nuevos antibióticos.

Bacteremia and vascular infections due to Gram-positive microorganisms: new therapeutic options

Gram-positive infections currently constitute a therapeutic problem, caused by the emergence and spread of strains with multiple resistance to the antibiotics used as the first-line therapeutic option. Glycopeptides, considered as alternative drugs, have

limited effectiveness in the treatment of severe infections, including bacteremias or vascular infections. Among the new antimicrobial agents recently licensed for use in humans, daptomycin offers a clinical efficacy profile superior to those of linezolid or tigecycline for the treatment of this type of infection. Because of its bactericidal activity and synergistic action with other antimicrobial agents, such as beta-lactams, rifampicin or aminoglycosides, daptomycin is a potential first-line therapeutic option for infections caused by multiresistant Gram-positive organisms. Moreover, daptomycin has an excellent safety profile, and the frequency of resistance is very low. New clinical trials including a substantial number of patients with bacteremia and vascular infections are needed to establish the potential clinical efficacy of these new antimicrobial agents. Antimicrobial agents currently in development have similar characteristics to those of glycopeptides, with the exception of ceftobiprole. Consequently, their role in the treatment of severe multiresistant Gram-positive infections remains to be determined.

Key words: Bacteremia. Infective endocarditis. Antimicrobial therapy. New antibiotics.

Importancia de los grampositivos en las bacteriemias y en las infecciones endovasculares

La incidencia de la bacteriemia ha aumentado en los últimos años. En Estados Unidos se estima que la tasa en la población general es de más de 200 episodios por cada 100.000 habitantes y año. Asimismo, el porcentaje de las infecciones causadas por grampositivos se ha incrementado de forma más notable que otras especies bacterianas¹. En un estudio realizado en 3 hospitales universitarios de Madrid durante un período de 4 meses del año 2003, se ha estimado una incidencia anual acumulativa de sepsis de 367 casos por cada 100.000 habitantes de dicha zona².

Las bacteriemias de adquisición comunitaria, que representan alrededor del 30% del total de las bacteriemias, están causadas en dos terceras partes de los casos por bacterias gramnegativas y el tercio restante, por grampositivos. Los agentes causales más frecuentes son *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Si consideramos una definición estricta de adquisición comunitaria de la bacteriemia, estos agentes etiológicos

Correspondencia: B. Almirante.
Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Avda. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
E-mail: balmirante@vhebron.net

muestran una resistencia a los antimicrobianos múltiple solamente de forma excepcional³.

Las bacteriemias adquiridas en el hospital afectan aproximadamente a 6 de cada 1.000 pacientes ingresados. En esta situación, los grampositivos causan el 65% de los episodios y, de ellos, los 3 microorganismos más comunes son las especies coagulasa negativos (ECN) de estafilococos (31%), *S. aureus* (20%) y *Enterococcus* spp. (9%). La resistencia múltiple a los antimicrobianos es frecuente en la bacteriemia nosocomial, y puede alcanzar cifras superiores al 70% de resistencia a cloxacilina en ECN de estafilococos y al 30% en *S. aureus*⁴. El origen más frecuente de estas bacteriemias está en los catéteres vasculares, que ocasionan más de un tercio del total de las bacteriemias adquiridas en el hospital. A pesar de que aún son muy infrecuentes en nuestro entorno geográfico, en Estados Unidos, la resistencia a glucopéptidos de los enterococos puede superar el 10% de todas las bacteriemias causadas por este microorganismo, en especial en pacientes ingresados en unidades de vigilancia intensiva⁵.

En los últimos años se ha definido con claridad una nueva categoría de bacteriemia relacionada con los cuidados sanitarios. En ella se incluyen las secundarias a procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados de forma ambulatoria, las detectadas en pacientes portadores de sondas urinarias, catéteres vasculares o cualquier otro tipo de dispositivo médico temporal o permanente, las que se observan en enfermos en programas de diálisis crónica y, en último lugar, las que se diagnostican en personas residentes en centros sociosanitarios o en residencias asistidas. En esta nueva categoría se situaría alrededor de un tercio del total de las bacteriemias de pacientes no hospitalizados y *S. aureus* sería el segundo agente causal, con una tasa de resistencia a la cloxacilina que puede superar el 20%^{3,6}.

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad infrecuente que continúa causando una mortalidad superior al 20% a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos experimentados en las últimas décadas. La etiología de esta infección ha cambiado de manera sustancial en años recientes, observándose una modificación importante en la proporción de las diferentes especies de grampositivos que causan la mayoría de ellas^{7,8}. En un estudio colaborativo, multicéntrico y prospectivo sobre EI, denominado International Collaboration on Endocarditis (ICE), en el que se recoge información clínica de 1.779 pacientes procedentes de 39 centros en 16 países (4 de ellos de nuestro país) se ha constatado que *S. aureus* es el agente causal más común en el momento actual y ocasiona el 31,6% de los episodios, seguido de estreptococos del grupo *viridans* (18%), *Enterococcus* spp. (10,6%) y SCN de estafilococos (10,5%). Se ha de constatar que el 27,4% de las EI causadas por *S. aureus* están producidas por una cepa con resistencia a meticilina (SARM). Globalmente, diferentes especies de grampositivos continúan produciendo más del 80% de las EI en Estados Unidos y probablemente en todo el mundo occidental⁹.

La importancia de los grampositivos en las infecciones bacteriémicas y endovasculares no radica únicamente en su elevada y creciente frecuencia en los últimos años, sino que también es relevante el impacto de la resistencia de estos microorganismos a los antibióticos de primera elección para su tratamiento. En el sistema de vigilancia de

resistencias en Europa, denominado European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), se ha constatado para nuestro país una tasa de resistencia a la cloxacilina de *S. aureus*, en cepas procedentes de infecciones invasoras (la mayoría de hemocultivos), superior al 25% en el año 2005. Asimismo, *Enterococcus* spp. muestra una tasa de alta resistencia a los aminoglucósidos que supera el 25% y a los glucopéptidos entre el 1 y el 5%. La diseminación en diferentes países del continente del complejo clonal 17, actualmente infrecuente en nuestro ámbito geográfico, ha condicionado cifras elevadas de resistencia a glucopéptidos en *Enterococcus* spp., que han superado el 25% en Portugal (http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/Annual_reports.jsp).

Tratamiento estándar de las bacteriemias e infecciones endovasculares por grampositivos

El tratamiento antimicrobiano de las bacteriemias y las infecciones endovasculares se basa fundamentalmente en el microorganismo causal y en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno de los fármacos utilizados. En diversas instituciones se han publicado recientemente recomendaciones para el tratamiento de este tipo de infecciones¹⁰⁻¹³.

La cloxacilina se considera el tratamiento de elección de estas infecciones cuando están causadas por cepas de estafilococos sensibles a dicho fármaco. Las cefalosporinas de primera generación, como la cefazolina, son el tratamiento alternativo para los pacientes con alergia no anafilactoide a los betalactámicos. La vancomicina, en dosis estándar de 30 mg/kg de peso/24 h, es el tratamiento indicado para los casos de infecciones causadas por cepas resistentes a la cloxacilina o para pacientes con alergia de tipo anafiláctico a los betalactámicos. La eficacia clínica de la terapia con vancomicina en la EI es muy escasa y la supervivencia de los enfermos depende, en la mayoría de los casos, de la combinación del tratamiento antibiótico con la cirugía de recambio valvular⁹.

En las infecciones invasivas enterocócicas se recomienda utilizar la ampicilina, asociada o no con la gentamicina, si las cepas causantes son sensibles a dichos fármacos. El tratamiento de la EI causada por cepas con resistencia elevada a los aminoglucósidos es controvertida. Recientemente, se ha publicado la experiencia de la combinación de 2 betalactámicos, ceftriaxona y ampicilina, con una eficacia clínica de alrededor de un 70% en el tratamiento de la endocarditis enterocócica, tanto causada por cepas sensibles como con alta resistencia a los aminoglucósidos¹⁴. Para la terapia de las infecciones causadas por enterococos resistentes a betalactámicos, aminoglucósidos y glucopéptidos no hay una pauta estandarizada.

Las recomendaciones para el tratamiento de las infecciones causadas por estreptococos del grupo *viridans* incluyen siempre la administración de un betalactámico, penicilina o cefalosporinas, asociado con un aminoglucósido en el caso de infecciones endovasculares. En los pacientes con alergia grave a los betalactámicos se utiliza la vancomicina. En los últimos años, las cepas causantes de EI con resistencia relativa o completa a la penicilina han aumen-

tado de forma notable. La administración de dosis elevadas de penicilina asociada con gentamicina parece seguir siendo un tratamiento eficaz¹⁵.

El tratamiento con glucopéptidos de las infecciones causadas por SARM es controvertido. La probabilidad de obtener una eficacia terapéutica depende de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo; así, cuando ésta supera 1 µg/ml no puede obtenerse una razón superior a 400 veces entre el área bajo la curva y la CMI con las dosis habituales de vancomicina¹⁶. La experiencia clínica en casos de bacteriemia muestra una tasa de fracasos de la vancomicina del 100% cuando la CMI es superior a 1 µg/ml¹⁷. En la actualidad, en Estados Unidos, alrededor de un 70% de las cepas de SARM procedentes de hemocultivos tiene una CMI de 1 µg/ml y en un 10% la CMI es superior a este valor¹⁸. Por lo tanto, parece imprescindible el desarrollo de nuevos antimicrobianos con actividad y eficacia clínica para el tratamiento de las infecciones graves causadas por estos microorganismos.

Nuevas opciones terapéuticas

Linezolid

Linezolid es una oxazolidinona, aprobada para su uso en humanos desde el año 2001, con una actividad *in vitro* excelente frente a la mayoría de bacterias grampositivas, entre las que se incluyen las que producen las bacteriemias y las infecciones endovasculares. Aunque sus indicaciones clínicas son las infecciones complicadas de la piel y las partes blandas, así como las neumonías causadas por estos microorganismos, se dispone de abundante información en la literatura científica sobre su uso en otros tipos de infecciones^{19,20}.

Bacteriemia y sepsis relacionada con el uso de los catéteres vasculares

Linezolid es un antimicrobiano con actividad bacteriostática frente a la mayoría de microorganismos, incluido *S. aureus*. Sin embargo, desde su inicio en el tratamiento se ha incluido en los estudios a pacientes con infecciones bacteriémicas, tanto primarias como secundarias.

En un programa inicial de uso compasivo de linezolid para el tratamiento de infecciones producidas por grampositivos multirresistentes se evaluó su efectividad en 796 pacientes, de los cuales el 46% tenía bacteriemia (en el 14% asociada con catéteres vasculares) y el 5%, endocarditis infecciosa²¹. En la práctica totalidad de los pacientes, la infección estaba causada por enterococos resistentes a los glucopéptidos (ERG) o estafilococos resistentes a la cloxacilina (ERC), y aproximadamente la mitad de ellos había recibido de forma previa otros antimicrobianos (vancomicina o quinupristina-dalfopristina, básicamente). La efectividad global de linezolid para el tratamiento de la bacteriemia fue del 77,4%, y era superior en los casos de bacteriemia por ERG (78%) en relación con la causada por ERC (63,2%). La erradicación microbiológica se obtuvo en un porcentaje similar de casos. La metodología del estudio no permite obtener conclusiones definitivas, aunque podría considerarse que linezolid es una buena opción terapéutica para las infecciones bacteriémicas causadas por ERG y constituiría un tratamiento alternativo en las producidas por ERC. La aparición de resistencias durante el

tratamiento en las infecciones causadas por ERG, sobre todo en casos de *E. faecium*, es una circunstancia que podría limitar su uso en determinadas situaciones, como serían las infecciones relacionadas con materiales protésicos o con abscesos no drenados, en especial si la CMI basal es de 1-2 µg/ml y el tratamiento se prolonga durante un período superior a los 28 días.

Recientemente se ha publicado la aparición de brotes epidémicos en diferentes instituciones causados por cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina y linezolid²² o por cepas sensibles a vancomicina y resistentes a linezolid²³. Aunque en España se ha descrito esta resistencia, parece todavía excepcional²⁴. El uso racional de este nuevo agente antimicrobiano es una herramienta fundamental para la prevención de estas epidemias.

La eficacia de linezolid comparada con la vancomicina para el tratamiento de las bacteriemias por *S. aureus* ha sido evaluada en una agrupación de 144 pacientes procedentes de 5 estudios prospectivos aleatorizados en los que se incluyó a un total de 3.228 enfermos²⁵. La curación clínica y microbiológica y la supervivencia fueron similares con ambos fármacos. Es necesario destacar que más del 70% de los pacientes tenía una bacteriemia secundaria, lo que probablemente conllevó la asociación con otros tratamientos (p. ej., desbridamiento quirúrgico). En alrededor del 55% de los casos la bacteriemia estaba producida por una cepa de estafilococo sensible a la cloxacilina y en estos casos la vancomicina es claramente menos eficaz que los betalactámicos. Por lo tanto, parece claro que de los resultados de este estudio podría destacarse que linezolid tendría una eficacia no inferior a la vancomicina para el tratamiento de las bacteriemias secundarias causadas por ERC.

En un estudio retrospectivo observacional realizado en un hospital de Chicago se ha evaluado la efectividad y la seguridad del tratamiento oral con linezolid en 24 pacientes con bacteriemias primarias o secundarias causadas por diferentes especies de cocos grampositivos²⁶. La mayoría de los casos fueron bacteriemias primarias (7 casos) o asociadas con catéteres vasculares (7 casos), y el tratamiento se realizó durante una mediana de 14 días. La curación microbiológica se obtuvo en el 84% de los casos y la clínica, en todos los pacientes tratados.

La experiencia acumulada del uso de linezolid en el tratamiento de los pacientes con bacteriemia causada por grampositivos resistentes, a pesar de la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados, ofrece la posibilidad de su utilización como tratamiento alternativo en este tipo de infecciones, en especial, en situaciones de imposibilidad de uso de glucopéptidos (por nefrotoxicidad o intolerancia). El desarrollo de resistencias durante el tratamiento, en determinadas circunstancias, y la aparición de nuevos antimicrobianos con actividad bactericida (daptomicina o cefotiprole, entre otros) podrían limitar su uso en esta indicación terapéutica.

Recientemente, las agencias reguladoras del uso de fármacos de Europa (EMA) y de Estados Unidos (FDA) han emitido una advertencia para evitar el uso de linezolid en las bacteriemias relacionadas con los catéteres vasculares. Esta recomendación se desprende de los resultados de una mayor mortalidad, en un ensayo clínico de 726 pacientes, en casos de bacteriemia causada por gramnegativos, por flora mixta de grampositivos y gramnegativos o con culti-

vos negativos iniciales. En nuestro país, las autoridades sanitarias han emitido un informe con estas recomendaciones, limitando el uso de linezolid para el tratamiento de la bacteriemia comprobada por grampositivos sensibles a este fármaco de forma aislada.

Endocarditis infecciosa

EI causada por *S. aureus*

La eficacia de linezolid ha sido evaluada en el modelo experimental de endocarditis causada por *S. aureus*. En los diferentes estudios publicados se ha comprobado que esta eficacia depende del mantenimiento de unas concentraciones mínimas del antibiótico por encima de la CMI del microorganismo²⁷, que la vancomicina puede ser superior al linezolid en las endocarditis causadas por cepas resistentes a la cloxacilina²⁸ y que la asociación de linezolid con dosis subinhibitorias de imipenem²⁹ o de ertapenem³⁰ muestra un efecto sinérgico in vivo para el tratamiento de la endocarditis por SARM. También se ha demostrado que linezolid puede tener un efecto bactericida in vivo cuando se administra en infusión continua en relación con su administración en 2 dosis diarias³¹. En un modelo de farmacocinética humanizada de endocarditis experimental causada por SARM y por una cepa con sensibilidad disminuida a los glucopéptidos se ha comprobado que la actividad de linezolid, simulando una dosis de 600 mg/12 h, es inferior a la de vancomicina, simulando una dosis de 1 g/12 h. La eficacia de linezolid fue similar a la de vancomicina, con una simulación de 600 mg/8 h durante las primeras 48 h³².

Para el tratamiento de la endocarditis en humanos no se han realizado hasta el momento estudios controlados y aleatorizados. En una reciente revisión sistemática de la literatura científica se ha evaluado la eficacia del linezolid para el tratamiento de la EI. De un total de 56 casos publicados, únicamente son evaluables 33 de ellos, bien sea en casos únicos o en pequeñas series. En 18 pacientes con endocarditis por *S. aureus* resistente a cloxacilina y, en ocasiones, con reducción de la sensibilidad o resistencia a la vancomicina se comprobó una tasa de curación del 56%. En todos los pacientes, el tratamiento con linezolid se administró por el fracaso de otros tratamientos o por toxicidad relacionada con ellos, y en un tercio de los casos se asoció con rifampicina, gentamicina, ácido fusídico o amikacina³³.

Aunque la resistencia de *S. aureus* a linezolid es rara²⁰, puede desarrollarse durante el tratamiento^{34,35} y se ha asociado con la presencia de unas concentraciones séricas reducidas del fármaco³⁶. Además, la frecuencia elevada de efectos adversos relacionados con el uso prolongado de linezolid (trombocitopenia y anemia, sobre todo) obliga, a menudo, a su retirada³⁷. La posible aparición de efectos tóxicos graves, como la neuropatía periférica potencialmente irreversible o la acidosis láctica, limitan el uso del fármaco durante períodos superiores a los 28 días.

En resumen, aunque el linezolid puede ser de utilidad en situaciones específicas, este antimicrobiano no debería recomendarse de manera sistemática para el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus*.

EI causada por *Enterococcus faecalis*

La experiencia clínica publicada de tratamiento con linezolid en la endocarditis por enterococo es escasa. En una

revisión sistemática reciente se ha podido evaluar la eficacia en 8 pacientes con EI causadas por diferentes especies de enterococo, la mayoría con resistencia a la vancomicina. En 5 de ellos (63%) se obtuvo la curación clínica³³. La ausencia de tratamientos eficaces para este tipo de infecciones hace que linezolid pueda constituir una buena opción terapéutica, con las limitaciones mencionadas en el apartado de la endocarditis estafilocócica.

EI causada por otros cocos grampositivos

Al igual que en la endocarditis enterocócica, la experiencia publicada de tratamiento con linezolid en la endocarditis causada por otros cocos grampositivos es muy limitada. Únicamente casos anecdóticos de EI causadas por estreptococos, ECN de estafilococos u otros cocos grampositivos han sido tratados con linezolid después de fracasos o toxicidades relacionadas con los tratamientos convencionales. La eficacia terapéutica es inferior al 50% y, por ello, este antimicrobiano no debería formar parte de la elección de tratamiento para dichos microorganismos³³.

Infecciones relacionadas con el uso de biomateriales colocados en territorios vasculares

En diferentes modelos in vitro de infecciones relacionadas con materiales protésicos causadas por *Staphylococcus epidermidis* se ha comprobado que la eficacia de linezolid es superior a la de la vancomicina^{38,39}. Con la utilización de una concentración de 1.000 veces la CMI del microorganismo se consiguió la esterilización a las 72 h³⁸. Aunque no se dispone de ensayos clínicos en los que se compare la eficacia de ambos medicamentos en infecciones que se relacionan con materiales protésicos, se han publicado varios estudios observacionales que han mostrado unas tasas de curación elevadas⁴⁰⁻⁴². En ningún caso se trataba de pacientes con infecciones bacteriémicas, con lo que la eficacia clínica de linezolid para el tratamiento de infecciones asociadas con biomateriales colocados en territorio vascular está aún por demostrar.

Daptomicina

La daptomicina es un lipopéptido cíclico, aprobado para su uso en humanos desde el año 2003, que posee una potente y rápida actividad bactericida frente a la mayoría de bacterias grampositivas⁴³. Su mecanismo de acción es singular, ya que actúa produciendo una despolarización de la membrana celular bacteriana con la colaboración del calcio iónico extracelular. La semivida prolongada permite la administración de una dosis única diaria, circunstancia que conlleva una disminución notable del riesgo de efectos adversos musculares, y actualmente sus indicaciones clínicas son las infecciones complicadas de piel y partes blandas y las bacteriemias producidas por *S. aureus*, con la inclusión de las secundarias a endocarditis de las válvulas derechas cardíacas^{44,45}.

Bacteriemia y sepsis relacionada con el uso de los catéteres vasculares

La daptomicina posee una rápida e intensa actividad bactericida frente a estafilococos y enterococos⁴⁶⁻⁴⁸, por lo que es un excelente fármaco para su inclusión en el tratamiento de las infecciones graves con bacteriemia acompañante. En un modelo experimental murino de bacteriemia causada por *S. aureus*, la daptomicina mostró una

eficacia similar a la vancomicina con la utilización de 2 dosis diferentes de ambos antibióticos⁴⁹.

Recientemente, se han publicado los resultados de un amplio estudio abierto, controlado y aleatorizado en el que se comparaba la eficacia de la daptomicina, administrada en dosis de 6 mg/kg/día, frente al tratamiento estándar asociado con la gentamicina en la bacteriemia por *S. aureus*⁵⁰. Se incluyó a 235 pacientes evaluables, 182 de los cuales tenían una bacteriemia complicada o no complicada. El 48% de los pacientes del grupo de la daptomicina cumplió criterios de curación, comparado con el 43% del grupo de tratamiento estándar más gentamicina (diferencias no significativas) a las 6 semanas de finalizar el tratamiento antibiótico. Aunque los pacientes con bacteriemia por SARM tratados con daptomicina mostraron una tasa superior de curación clínica, esta diferencia no alcanzó valores estadísticamente significativos. Las diferencias en la evolución fueron mínimas en el tratamiento de bacteriemias por cepas sensibles a la cloxacilina. Las causas de los fracasos terapéuticos fueron similares en ambos grupos de tratamiento, siendo destacable que el tratamiento estándar tuvo una cifra superior de efectos adversos, especialmente fracaso renal. La toxicidad por daptomicina fue escasa, aunque de forma significativa se observó un incremento de la cifra de creatinina (el 6,7 frente al 0,9% en los comparadores) que obligó a su retirada únicamente en 3 de los 120 pacientes incluidos. El porcentaje de fracasos clínicos y/o microbiológicos fue similar en ambos grupos de tratamiento, aunque cabe señalar que en 6 cepas de *S. aureus* (5 con una CMI a daptomicina basal de 0,25 µg/ml y 1 de 0,5 µg/ml) de pacientes con fracaso microbiológico se observó un aumento de la CMI a la daptomicina de 2 y 4 µg/ml, respectivamente.

A pesar de la existencia de unas importantes limitaciones, derivadas en gran parte de la rigidez metodológica del ensayo clínico, los resultados de este estudio muestran claramente que la eficacia de la daptomicina es similar a la del tratamiento estándar de la bacteriemia por *S. aureus* y que, por lo tanto, puede ser considerada una terapia de primera elección en determinados pacientes. Además, hay múltiples casos publicados y pequeñas series de pacientes con bacteriemia por grampositivos en los que se comprueba la eficacia de la daptomicina para este tipo de infecciones⁵¹.

En una serie de 9 pacientes con neutropenia y bacteriemia por *E. faecium* resistente a vancomicina se ha observado que la daptomicina, en dosis variables de 4 a 6 mg/kg/día, es capaz de producir una curación clínica y microbiológica en 4 de ellos. Dos de los pacientes fallecidos únicamente habían recibido 2 o 3 dosis del fármaco⁵². La adaptación de la dosis de daptomicina, junto con la asociación a otros antimicrobianos, puede contribuir a mejorar su eficacia en la bacteriemia de este tipo de pacientes inmunodeprimidos.

Endocarditis infecciosa

EI causada por *S. aureus*

La eficacia de la daptomicina para el tratamiento de la EI por *S. aureus*, tanto causada por cepas sensibles como resistentes a la cloxacilina, ha sido evaluada en diferentes estudios de modelos experimentales en ratas y conejos⁵³⁻⁵⁸. En todos ellos, la administración de daptomicina

obtuvo una reducción significativa del número de colonias bacterianas en las vegetaciones aórticas, en comparación con los animales no tratados. Además, en dos de los estudios^{53,54} se comprobó que la adicción de rifampicina produce un incremento en la reducción de las colonias. La eficacia de la daptomicina en los diferentes estudios fue similar a la de vancomicina y 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 una dosis única diaria mostró una eficacia superior a la vancomicina, en relación con el número de colonias y el porcentaje de esterilización de las válvulas, y similar a la obtenida con las penicilinas antiestafilocócicas.

La daptomicina ha mostrado una actividad claramente sinérgica con gentamicina, cloxacilina o con otros betalactámicos frente a cepas de *S. aureus* resistente a cloxacilina (SARC)⁵⁹⁻⁶¹. 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, en 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 y a disminuir la posible nefrotoxicidad por aminoglucósidos⁶².

El impacto de los inóculos bacterianos de *S. aureus*, sensible y resistente a cloxacilina, elevados (9,5 log₁₀ de colonias) o moderados (5,5 log₁₀ de colonias) sobre las actividades de nafcilina, linezolid, vancomicina y daptomicina ha sido evaluado en un modelo de simulación de vegetaciones. Con un inóculo moderado, la nafcilina (a las 4 h), la daptomicina (a las 4 h) y la vancomicina (a las 32 h) muestran actividad bactericida, mientras que linezolid tiene actividad bacteriostática. Con un inóculo elevado, sólo la daptomicina muestra actividad bactericida (a las 24 h), y al asociar gentamicina, el efecto se consigue a las 8 h⁶³.

La experiencia clínica publicada sobre el uso de daptomicina para el tratamiento de la endocarditis por *S. aureus* en humanos es escasa⁵¹. En alrededor de una docena de casos publicados (producidos por cepas sensibles y resistentes a la cloxacilina), que recibieron tratamiento con una dosis diaria de 6 mg/kg de peso durante alrededor de 4 semanas, la eficacia se sitúa en una cifra superior al 50%. La mayoría de pacientes había recibido tratamiento previo con otros antibióticos, en especial con vancomicina.

En el estudio reciente de Fowler et al⁵⁰ sobre la eficacia de la daptomicina para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* se incluyó a 55 pacientes con el diagnóstico final de endocarditis infecciosa definida (35 afectaban a las válvulas derechas y 18 a las izquierdas). Alrededor de un tercio de los casos estaba causado por SARM. La eficacia de la daptomicina, a los 42 días de finalizado el tratamiento antibiótico, para el tratamiento de la endocarditis derecha por *S. aureus* fue del 42%, idéntica a la obtenida con el tratamiento convencional comparador con vancomicina o cloxacilina, asociados con gentamicina en ambos casos. La eficacia en la endocarditis izquierda también fue similar, aunque se incluyó un número muy reducido de pacientes y, por ello, no es posible obtener conclusiones al respecto. El tratamiento con daptomicina sola o con vancomicina y gentamicina asociadas fue ineficaz para el tratamiento de la endocarditis izquierda por SARM.

La rigidez metodológica del ensayo clínico descrito, en cuanto a la eficacia clínica y microbiológica a las 6 semanas de finalizar el tratamiento, infravalora el resultado final de la eficacia de las 2 modalidades terapéuticas, por lo que cabe estimar que la eficacia de la daptomicina para la endocarditis derecha será muy superior a la cifra obtenida en él, como se ha señalado en publicaciones posteriores⁶⁴. En la endocarditis izquierda, la eficacia de la daptomicina es tan limitada como sus comparadores. Sin embargo, la adición de gentamicina o rifampicina, que tienen un claro efecto sinérgico frente a *S. aureus*^{53,54,59-61}, o el aumento de la dosis diaria hasta 10 mg/kg de peso, podrían mejorar claramente la posibilidad de éxito terapéutico y constituir una opción para el tratamiento de la endocarditis izquierda por SARM.

EI causada por *Enterococcus faecalis*

En el modelo experimental de endocarditis enterocócica, en el que se han utilizado diferentes cepas con sensibilidad y resistencia a ampicilina y a glucopéptidos, se ha comprobado que la eficacia de la daptomicina es similar a la amoxicilina y la vancomicina para las cepas sensibles a estos antimicrobianos⁶⁵⁻⁶⁹. Sin embargo, la daptomicina fue significativamente superior a la teicoplanina para el tratamiento de las cepas resistentes a los glucopéptidos con el fenotipo *VanB*, y superior a todos los comparadores para la terapia de cepas con fenotipo *VanA*. La daptomicina consiguió, además, una esterilización de las vegetaciones en casi la totalidad de los animales tratados⁶⁵. En otro estudio experimental se comprobó que la asociación de daptomicina y gentamicina consigue una reducción significativa del número de colonias en las vegetaciones aórticas infectadas por *E. faecium* resistente a vancomicina, en relación con daptomicina sola o teicoplanina⁶⁶.

La asociación de daptomicina con ampicilina, gentamicina o rifampicina ha mostrado actividad sinérgica frente a enterococos (incluidas cepas resistentes a vancomicina)^{59,60,70,71}.

La experiencia en humanos respecto al tratamiento con daptomicina para la endocarditis enterocócica es muy escasa. En una revisión sistemática de la literatura científica publicada⁵¹, únicamente se recogen 4 casos de endocarditis causadas por cepas resistentes a glucopéptidos tratados con daptomicina, en pacientes con importantes comorbilidades y terapias previas con otros antibióticos. La curación definitiva se obtuvo en uno de ellos.

Los resultados del modelo experimental y la experiencia previa en humanos ofrecen la posibilidad de utilizar la daptomicina, sola o asociada con la gentamicina, como uno de los tratamientos alternativos para la endocarditis enterocócica, en especial, para las causadas por cepas resistentes a los glucopéptidos.

EI causada por otros cocos grampositivos

Hasta el momento actual no se han publicado experiencias, ni en el modelo experimental ni en humanos, sobre la eficacia de la daptomicina para el tratamiento de la endocarditis causada por otras bacterias grampositivas diferentes de estafilococos o enterococos. Sin embargo, dada la actividad in vitro de este antibiótico frente a dichos microorganismos^{43,44} podría asegurarse que constituye una buena alternativa terapéutica. En futuros estudios se deberá determinar esta nueva indicación terapéutica de la daptomicina.

Infecciones relacionadas con el uso de biomateriales colocados en territorios vasculares

La daptomicina ha demostrado una potente acción frente a la producción de biocapas por estafilococos⁴⁵. La actividad de diferentes antimicrobianos frente a estafilococos formadores de biocapas se ha evaluado en un modelo in vitro de prótesis vasculares. La daptomicina es el antimicrobiano con una actividad más rápida para evitar la adherencia de estafilococos a la pared del implante vascular (entre 2 y 4 días) respecto a linezolid, rifampicina, gentamicina, vancomicina o ceftriaxona⁷².

La eficacia de las pautas actuales de tratamiento conservador de la sepsis por catéter, mediante la técnica del sellado antimicrobiano, es muy elevada en los casos de infecciones causadas por ECN de estafilococos y en bacilos gramnegativos. Sin embargo, en las infecciones causadas por *S. aureus*, la eficacia es inferior al 50% de los pacientes tratados^{73,74}. La daptomicina, por su elevada actividad frente a las bacterias situadas en la biocapa, podría constituir una buena alternativa para esta indicación terapéutica. Recientemente se han publicado los resultados de un modelo experimental in vitro de sellado antimicrobiano de catéteres venosos centrales con infección por *S. aureus* y *S. epidermidis*⁷⁵. La daptomicina en diferentes concentraciones (0,5, 1 y 5 mg/ml), con una concentración adecuada de calcio, mostró un efecto bactericida y su eficacia fue similar a la de vancomicina. En concentraciones elevadas (5 mg/ml) fue capaz de erradicar ambos microorganismos, de forma superior a la vancomicina, que únicamente erradicó *S. epidermidis*.

Vaudaux et al⁷⁶ evaluaron la actividad de daptomicina y vancomicina en un modelo animal de catéteres implantados subcutáneos infectados por *S. aureus*. Después de 7 días de tratamiento, la eficacia de ambos fármacos fue similar, consiguiendo una reducción significativa en el número de colonias respecto a los animales no tratados.

Se han publicado algunos casos de infección en humanos sobre materiales protésicos colocados en el territorio vascular que han sido tratados con daptomicina⁵¹. La eficacia de dosis elevadas de daptomicina (12 mg/kg de peso cada día) para el tratamiento de una infección persistente por *S. aureus* asociada con un dilatador coronario ha sido publicada recientemente⁷⁷. Asimismo, también se ha publicado su utilidad para el tratamiento de una infección por SARM asociada con un dispositivo de asistencia cardíaca⁷⁸.

La daptomicina tiene una tasa de resistencia frente a *S. aureus* inapreciable. En un programa de vigilancia iniciado en Estados Unidos en el año 2002, únicamente 4 (0,04%) de casi 10.000 aislados clínicos mostraron una disminución de la sensibilidad a la daptomicina (CMI $\geq 2 \mu\text{g/ml}$)⁷⁹. Se han publicado diferentes casos de fracasos de tratamiento en pacientes con bacteriemia por SARM que recibieron daptomicina tras una ausencia de respuesta a la vancomicina⁸⁰⁻⁸⁴. Sin embargo, en todos ellos se trataba de infecciones de difícil tratamiento con presencia de pus no drenada. Se ha especulado que la exposición previa del microorganismo a la vancomicina puede contribuir a modificar el grosor de su pared y con ello ocasionar una reducción de la sensibilidad a la daptomicina⁸⁵. Asimismo, recientemente se ha comprobado, en un modelo de simulación in vitro de vegetaciones, que la administración de dosis subinhibitorias de daptomicina (1,5 mg/kg/12 h)

puede hacer incrementar la CMI frente a *S. aureus* hasta 4 veces, mientras que con dosis de 6 o 10 mg/kg/12 h no se produce este efecto y la acción bactericida es óptima⁸⁶.

Tigeciclina

La tigeciclina, un derivado de la minociclina, es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos, las gliciliclinas, que mantiene actividad frente a los organismos resistentes a la tetraciclina. Es activa in vitro frente a numerosos grampositivos y gramnegativos, entre los que se incluyen estafilococos, sensibles y resistentes a la cloxacilina, enterococos, sensibles y resistentes a los glucopéptidos, y enterobacterias⁸⁷. En el 2005 se aprobó su uso en humanos para el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y las partes blandas, y para las infecciones intraabdominales producidas por bacterias sensibles a este antimicrobiano.

La tigeciclina tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico complicado, con concentraciones séricas máximas que no superan 1 µg/ml (después de dosis repetidas es de $0,62 \pm 0,09$ µg/ml) y con una clara actividad bacteriostática. El fármaco se distribuye rápidamente a los tejidos y allí alcanza unas concentraciones elevadas⁸⁸. Este perfil favorece su uso en determinadas infecciones tisulares (pulmonares, abdominales y piel o partes blandas), pero no es adecuado para su utilización en infecciones bacteriémicas, como son la mayoría de las endovasculares, particularmente si la CMI del fármaco para el agente causal es igual o superior a 1 µg/ml⁸⁹.

En un modelo murino de endocarditis aórtica causada por SARM y *E. faecalis* sensibles y resistentes a vancomicina, la tigeciclina mostró una eficacia superior a la vancomicina para todos los microorganismos evaluados, con reducción en el número de colonias de las vegetaciones para *E. faecalis* superior a 2 log₁₀ y para *S. aureus* superior a 4 log₁₀⁹⁰. A pesar de estos resultados iniciales prometedores, hasta el momento actual no se dispone de información publicada sobre el uso en humanos de la tigeciclina para el tratamiento de las infecciones endovasculares.

Nuevos fármacos en desarrollo

Lipogluco péptidos: dalbavancina, telavancina y oritavancina

Los lipogluco péptidos son derivados semisintéticos de la vancomicina que muestran una actividad bactericida más rápida. Su espectro de actividad es similar al de la vancomicina.

La dalbavancina tiene un perfil farmacocinético que permite su administración por vía intravenosa en dosis única semanal. Su actividad es claramente bactericida frente a estafilococos y estreptococos⁹¹. En un ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado se evaluó la eficacia de la dalbavancina para el tratamiento de la sepsis por catéter⁹². La dalbavancina, en dosis inicial de 1.000 mg seguida de 500 mg al cabo de una semana, se comparó con un tratamiento estándar de 14 días con vancomicina. En ambas modalidades de tratamiento era recomendable la retirada del catéter, lo cual era obligatorio si se confirmaba la etiología por *S. aureus*. La mayoría de pacientes incluidos tenía una sepsis por ECN de estafilococos (26 casos), *S. aureus* (23, de los que 14 eran SARM) y *E. faecalis* (5 casos). La eficacia clínica y micro-

biológica de la dalbavancina (87%) fue superior a la de la vancomicina (50%). Los efectos secundarios fueron escasos, gastrointestinales y generalmente de características leves o moderadas. La confirmación de estos resultados en otros estudios posteriores permitiría, tras su aprobación para su uso en humanos, la utilización de este fármaco como una opción terapéutica para la sepsis por catéter, con la posibilidad de su uso ambulatorio por su facilidad de posología.

La telavancina es un lipogluco péptido que se administra en dosis única diaria. En un modelo de endocarditis experimental causado por diferentes cepas de *S. aureus*, la telavancina mostró un efecto bactericida a concentraciones de 5 µg/ml en 2 cepas diferentes, una resistente a cloxacilina y otra intermedia a vancomicina, mientras que la vancomicina fue bacteriostática en concentraciones de 10 µg/ml. En la cepa resistente a la cloxacilina, ambos fármacos tuvieron una eficacia similar. Sin embargo, en la cepa con sensibilidad intermedia a vancomicina, la eficacia de telavancina fue estadísticamente superior a la vancomicina en la reducción del número de colonias⁹³. En un modelo similar, mediante la aplicación de la administración de los fármacos mediante farmacocinética humanizada se han obtenido unos resultados similares⁹⁴. Estos datos indican que la telavancina podría ser un tratamiento eficaz para la endocarditis y otras infecciones estafilocócicas graves acompañadas de bacteriemia, incluidas las causadas por especies no sensibles a la vancomicina.

La oritavancina se ha estudiado en el modelo experimental de endocarditis por SARM, observándose una eficacia equivalente a la vancomicina⁹⁵. No hay todavía estudios en humanos.

Ceftobiprole

Ceftobiprole es una cefalosporina de amplio espectro que posee actividad bactericida frente a grampositivos, incluidos SARM y *S. aureus* con sensibilidad intermedia o resistente a vancomicina; mantiene una actividad frente a gramnegativos similar al cefepime⁹⁶. En un modelo experimental de endocarditis por SARM ceftobiprole mostró una eficacia similar a la vancomicina, y fue más eficaz frente a las cepas con resistencia intermedia a vancomicina⁹⁷. Aún no se dispone de ensayos clínicos en humanos, por lo que no es posible conocer su potencial utilidad para el tratamiento de la endocarditis o de otras infecciones endovasculares.

Bibliografía

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-54.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007;35:1284-9.
- Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1431-9.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39:309-17.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control.* 2004;32:470-85.

6. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care—associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137:791-7.
7. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004;363:139-49.
8. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med.* 2001;345:1318-30.
9. Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005;293:3012-21.
10. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive summary. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:952-62.
11. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005;111:e394-434.
12. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:111-30.
13. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:222-42.
14. Gavaldá J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A, et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med.* 2007;146:574-9.
15. Knoll B, Tjeyjeh IM, Steckelberg JM, Wilson WR, Baddour LM. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1585-92.
16. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest.* 2006;130:947-55.
17. 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.
18. Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1536-42.
19. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med.* 2003;138:135-42.
20. Jones RN, Ross JE, Fritsche TR, Sader HS. Oxazolidinone susceptibility patterns in 2004: report from the Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) Program assessing isolates from 16 nations. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:279-87.
21. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis.* 2003;36:159-68.
22. Dobbs TE, Patel M, Waites KB, Moser SA, Stamm AM, Hoesley CJ. Nosocomial spread of *Enterococcus faecium* resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3368-70.
23. Kainer MA, Devasia RA, Jones TF, Simmons BP, Melton K, Chow S, et al. Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] [accedido Jul 2007]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/EID/content/13/7/1024.htm>
24. Sánchez-Gómez JC, Fraile-Malmierca F, Valverdé-Romero ED, Sánchez M, García-Rodríguez JA, García-Sánchez JE. Linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*: first report in Spain. *J Chemother.* 2006;18:440-2.
25. Shorr AF, Kunkel MJ, Kolf M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:923-9.
26. Cannon JP, Pachucki CT, Anezikoro CO, Lentino JR. The effectiveness and safety of oral linezolid as primary or secondary treatment of bloodstream infections. A retrospective observational analysis. *Infect Dis Clin Pract.* 2006;14:221-6.
27. Dailey CF, Dileto-Fang CL, Buchanan LV, Oramas-Shirey MP, Batts DH, Ford CW, et al. Efficacy of linezolid in treatment of experimental endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2304-8.
28. Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3002-4.
29. Jacqueline C, Navas D, Batard E, Miegerville AF, Le Mabeque V, Kergueris MF, et al. In vitro and in vivo synergistic activities of linezolid combined with subinhibitory concentrations of imipenem against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:45-51.
30. Jacqueline C, Caillon J, Grossi O, Le Mabeque V, Miegerville AF, Bugnon D, et al. In vitro and in vivo assessment of linezolid combined with ertapenem: a highly synergistic combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2547-9.
31. Jacqueline C, Batard E, Perez L, Boutoille D, Hamel A, Caillon J, et al. In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:3706-11.
32. Del Rio A, Miró JM. ¿Podemos mejorar el pronóstico de la endocarditis estafilocócica? *Enferm Infecc Microbiol Clin, Monogr.* 2006;5:58-70.
33. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:273-80.
34. Peeters MJ, Sarria JC. Clinical characteristics of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Med Sci.* 2005;330:102-4.
35. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet.* 2001;358:207-8.
36. Sperber SJ, Levine JF, Gross PA. Persistent MRSA bacteremia in a patient with low linezolid levels. *Clin Infect Dis.* 2003;36:675-6.
37. Bishop E, Melvani S, Howden BP, Charles PG, Grayson ML. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1599-602.
38. Curtin J, Cormican M, Fleming G, Keelehan J, Collieran E. Linezolid compared with eperzolid, vancomycin, and gentamicin in an in vitro model of antimicrobial lock therapy for *Staphylococcus epidermidis* central venous catheter-related biofilm infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3145-8.
39. Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, García I, Conejo MC, Pascual A. Actividad y permeabilidad de linezolid y vancomicina en biocapas de *Staphylococcus epidermidis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:425-8.
40. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther.* 2006;28:1155-63.
41. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29:233-9.
42. 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.
43. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2004;38:994-1000.
44. 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.
45. Hair PI, Keam SJ, Hair PI, Keam SJ. Daptomycin : a review of its use in the management of complicated skin and soft-tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Drugs.* 2007;67:1483-512.
46. Cha R, Rybak MJ. Daptomycin against multiple drug-resistant staphylococcus and enterococcus isolates in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;47:539-46.
47. Thorne GM, Alder J. Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic. *Clin Microbiol News.* 2002;24:33-40.
48. Alder J, Li T, Yu D, Morton L, Silverman J, Zhang XX, et al. Analysis of daptomycin efficacy and breakpoint standards in a murine model of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* renal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3561-6.
49. Smith K, Cobbs G, Dill R, Lyon D, Graves A, Avent K. Daptomycin versus vancomycin treatment for *Staphylococcus aureus* bacteremia in a murine model. *Chemotherapy.* 1990;36:428-34.
50. Fowler VG, 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.
51. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:7-19.
52. Poutsiaika DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snyderman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in neutropenic patients. *J Infect.* 2007;54:567-71.
53. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Alder J, Eliopoulos CT. Efficacy of daptomycin in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1714-8.

54. Voorn GP, Kuyvenhoven J, Goessens WH, Schmal-Bauer WC, Broeders PH, Thompson J, et al. Role of tolerance in treatment and prophylaxis of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis with vancomycin, teicoplanin, and daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:487-93.
55. Cantoni L, Glauser MP, Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin, and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:2348-53.
56. Kaatz GW, Seo SM, Reddy VN, Bailey EM, Rybak MJ. Daptomycin compared with teicoplanin and vancomycin for therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:2081-5.
57. Kennedy S, Chambers HF. Daptomycin (LY146032) for prevention and treatment of experimental aortic valve endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1522-5.
58. Eliopoulos GM, Willey S, Reiszner E, Spitzer PG, Caputo G, Moellering RC. In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30:532-5.
59. Snyderman DR, McDermott LA, Jacobus NV. Evaluation of in vitro interaction of daptomycin with gentamicin or beta-lactam antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Enterococci* by FIC index and timed-kill curves. *J Chemother*. 2005;17:614-21.
60. Cilli F, Aydemir S, Tunger A. In vitro activity of daptomycin alone and in combination with various antimicrobials against Gram-positive cocci. *J Chemother*. 2006;18:27-32.
61. Rand KH, Houck HJ. Synergy of daptomycin with oxacillin and other beta-lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2871-5.
62. Tsuji BT, Rybak MJ. Short-course gentamicin in combination with daptomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:2735-45.
63. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4665-72.
64. Torres-Tortosa M, Caballero-Granado FJ, Canueto J. Therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355:2153-4.
65. Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Entenza JM. Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multidrug-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1208-14.
66. Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2611-6.
67. Ramos MC, Grayson ML, Eliopoulos GM, Bayer AS. Comparison of daptomycin, vancomycin, and ampicillin-gentamicin for treatment of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:1864-9.
68. Hindes RG, Willey SH, Eliopoulos GM, Rice LB, Eliopoulos CT, Murray BE, et al. Treatment of experimental endocarditis caused by a beta-lactamase-producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1019-22.
69. Bush LM, Boscia JA, Kaye D. Daptomycin (LY146032) treatment of experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32:877-81.
70. Rand KH, Houck H. Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:530-2.
71. Rand KH, Houck HJ, Silverman JA. Daptomycin-reversible rifampicin resistance in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:1017-20.
72. Edmiston CE, Goheen MP, Seabrook GR, Johnson CP, Lewis BD, Brown KR, et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg*. 2006;192:344-54.
73. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Calleja R, Ruiz I, Planes AM, Rodríguez D, et al. Antibiotic-lock therapy for long-term intravascular catheter-related bacteraemia: results of an open, non-comparative study. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1172-80.
74. Fortún J, Grill F, Martín-Dávila P, Blázquez J, Tato M, Sánchez-Corral J, et al. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:816-21.
75. Laplante KL, Mermel LA. In vitro activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 [Epub ahead of print].
76. Vaudaux P, Francois P, Bisognano C, Li D, Lew DP, Schrenzel J. Comparative efficacy of daptomycin and vancomycin in the therapy of experimental foreign body infection due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:89-95.
77. Cunha BA, Hamid N, Kessler H, Parchuri S. Daptomycin cure after ceftazolin treatment failure of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) tricuspid valve acute bacterial endocarditis from a peripherally inserted central catheter (PICC) line. *Heart Lung*. 2005;34:442-7.
78. Weis F, Beiras-Fernández A, Kaczmarek I, Sodan R, Vicol C, Reichart B, et al. Daptomycin for eradication of a systemic infection with a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a biventricular assist device recipient. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:269-70.
79. Sader HS, Jones RN. The activity of daptomycin against wild-type *Staphylococcus aureus* and strains with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006;43:798-9.
80. 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.
81. Skiest DJ. Treatment failure resulting from resistance of *Staphylococcus aureus* to daptomycin. *J Clin Microbiol*. 2006;44:655-6.
82. Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, Venkataraman L, Albano E, Alyea EP, et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microbiol*. 2006;44:595-7.
83. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1058-60.
84. Mariani PG, Sader HS, Jones RN. Development of decreased susceptibility to daptomycin and vancomycin in a *Staphylococcus aureus* strain during prolonged therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:481-3.
85. 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.
86. Rose WE, Rybak MJ, Kaatz GW. Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis: an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:334-40.
87. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:518-24.
88. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 5:S333-40.
89. Paterson DL. Clinical experience with recently approved antibiotics. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:486-90.
90. Murphy TM, Deitz JM, Petersen PJ, Mikels SM, Weiss WJ. Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycolcycline, in a rat model of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3022-7.
91. Lin SW, Carver PL, DePestel DD. Dalbavancin: a new option for the treatment of gram-positive infections. *Ann Pharmacother*. 2006;40:449-60.
92. Raad I, Darouiche R, Vázquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2005;40:374-80.
93. Madrigal AG, Basuino L, Chambers HF. Efficacy of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3163-5.
94. Miró JM, García-de-la-Maria C, Armero Y, De-Lazzari E, Soy D, Moreno A, et al. Efficacy of telavancin in the treatment of experimental endocarditis due to glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 [Epub ahead of print].
95. Kaatz GW, Seo SM, Aeschlimann JR, Houlihan HH, Mercier RC, Rybak MJ. Efficacy of LY333328 against experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:981-3.
96. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:4210-9.
97. Chambers HF. Evaluation of ceftobiprole in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant and vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:884-8.