



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación Médica Continuada

Oxazolidinonas, gluco péptidos y lipopéptidos cíclicos

Carlos Pigrau* y Benito Almirante

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de febrero de 2009

Aceptado el 25 de febrero de 2009

Palabras clave:

Oxazolidinonas
Linezolid
Gluco péptidos
Vancomicina
Teicoplanina
Lipopéptidos
Daptomicina

Keywords:

Oxazolidinones
Linezolid
Glycopeptides
Vancomycin
Teicoplanin
Lipopeptides
Daptomycin

RESUMEN

Se revisan la estructura química, la farmacocinética, el espectro de actividad, las indicaciones y los efectos adversos de las oxazolidinonas (linezolid), los gluco péptidos y los lipopéptidos cíclicos (daptomicina). Las oxazolidinonas inhiben la síntesis proteínica y los gluco péptidos y los lipopéptidos actúan sobre la pared bacteriana. Su espectro de actividad va dirigido fundamentalmente contra los microorganismos grampositivos, incluidos los multirresistentes. La absorción oral del linezolid es del 100%, y se puede administrar por vía oral o intravenosa; su metabolismo es mixto y no es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal o hepática moderada. Los gluco péptidos no se absorben por vía oral y se eliminan por vía renal. La daptomicina posee una potente y rápida actividad bactericida y sólo puede usarse por vía intravenosa. Las principales indicaciones de estos antimicrobianos son las infecciones por grampositivos multirresistentes, en especial las producidas por estafilococos. Linezolid puede causar anemia, trombocitopenia y efectos gastrointestinales, especialmente en tratamientos prolongados. El principal efecto secundario de la vancomicina es su nefrotoxicidad y la teicoplanina, a dosis elevadas, puede causar fiebre. La daptomicina tiene pocos efectos secundarios, de los que el más importante es la miotoxicidad. © 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Oxazolidinones, glycopeptides and cyclic lipopeptides

ABSTRACT

A review of the chemical structure, pharmacokinetics, spectrum of activity, clinical use, and adverse effects of oxazolidinones (linezolid), glycopeptides, and cyclic lipopeptides (daptomycin) is presented. Oxazolidinones inhibit protein synthesis, and glycopeptides and cyclic lipopeptides act against the bacterial cell wall. The antibacterial spectrum of these agents covers gram-positive pathogens, including multiresistant microorganisms. Absorption of linezolid is approximately 100% and it can be administered orally or intravenously. Linezolid is cleared by both the kidney and liver; thus, dose adjustments are not needed in patients with renal or hepatic failure. Oral absorption of glycopeptides is minimal, and excretion occurs through the kidneys. Daptomycin has fast, potent bactericidal activity, and can only be administered intravenously. The main clinical indication for these antimicrobial agents is the treatment of infections caused by multiresistant gram-positive pathogens, particularly staphylococci. Linezolid can cause anemia, thrombocytopenia, and gastrointestinal side effects, especially in prolonged therapy. The main side effect of vancomycin is nephrotoxicity, and teicoplanin can cause fever. Daptomycin is a safe antibiotic, with myotoxicity being the most relevant side effect. © 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas son una nueva clase de antimicrobianos que producen una inhibición de la síntesis proteínica, fijándose a la subunidad 50S ribosómica, y de la formación del complejo de iniciación 70S¹⁻¹⁴. Son activos contra bacterias grampositivas e inicialmente fueron abandonadas por problemas de toxicidad¹. Posteriormente se sintetizó el linezolid, cuya estructura tricíclica

(fig. 1) le confiere actividad contra estafilococos resistentes a la meticilina.

Farmacocinética¹⁻⁴

La absorción de linezolid es del 100%. Aunque los alimentos enlentecen ligeramente la absorción y disminuyen la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) un 20%, el área bajo la curva (ABC) no se modifica. Con 600 mg por vía oral, la $C_{\text{máx}}$ es 13 mg/l (21 mg/l en fase de equilibrio) y la concentración plasmática mínima ($C_{\text{mín}}$), aproximadamente 4 mg/l. El ABC es de 90 mg/l para la dosis oral única y 138 mg/l para dosis múltiples. La vida

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cpigrau@vhebron.net (C. Pigrau).

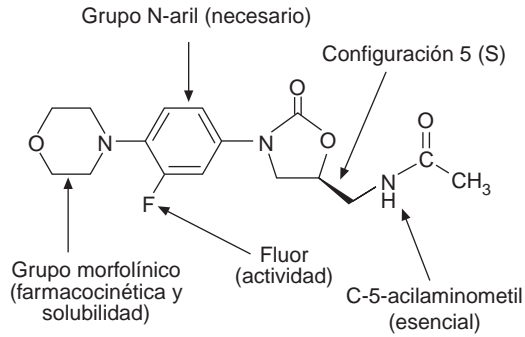


Figura 1. Estructura y función del linezolid.

media es de aproximadamente 5 h, el volumen de distribución es de unos 50 l y la fijación a las proteínas plasmáticas, del 30–35%.

El metabolismo realiza un 60% por vía hepática, un 30% por vía renal y del 10% restante por heces. Aunque en pacientes con insuficiencia hepática se ha descrito un modesto incremento del ABC y de la semivida de eliminación y en pacientes con insuficiencia renal se podrían acumular dos metabolitos del linezolid, en pacientes con insuficiencia moderada de estos órganos no se requiere ajustar la dosis del fármaco. El fármaco es dializable, por lo cual se aconseja administrar una dosis después de la diálisis. Se desaconseja su uso en la gestación y la lactancia.

El linezolid difunde bien al sudor, la saliva, el músculo, la cámara vítrea¹¹ y los tejidos blandos^{5,6,9,10}, así como al epitelio alveolar pulmonar, donde alcanza concentraciones del 100 al 450% respecto a la sérica. La penetración ósea es del 60%¹⁰; en el líquido cefalorraquídeo, del 70%⁵, y en un modelo de meningitis en conejos, la concentración meníngea fue del 38%, lo cual le confiere una potencial utilidad en estas infecciones. Linezolid no interacciona con las isoenzimas del citocromo P450 y tiene un efecto postantibiótico de 3–4 h contra estafilococos y estreptococos¹.

Espectro de actividad y características farmacodinámicas^{1,4,12–14}

El linezolid es activo contra estafilococos (*Staphylococcus aureus* y especies coagulasa negativos) —tanto sensibles como resistentes a la metilina o a los glucopéptidos—, estreptococos —incluidos *Streptococcus pyogenes* y *S. pneumoniae* (con independencia del patrón de resistencia a betalactámicos y/o a macrólidos)— y enterococos, tanto *Enterococcus faecalis* como *E. faecium*, con independencia del patrón de resistencia a la ampicilina y los glucopéptidos^{1–4} (tabla 1). La resistencia de los enterococos y los estafilococos a linezolid es infrecuente y se debe a una mutación ribosómica⁴. Recientemente se ha sintetizado una nueva familia de oxazolidinonas, las Rx-1, cuya mayor afinidad para unirse al ribosoma logra vencer este mecanismo de resistencia⁵. Aunque se han estudiado menos cepas, linezolid también es activo contra otros grampositivos, tales como *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus* spp., *Erysipelothrix rhusopathiae* y *Nocardia* spp.

El linezolid es inactivo o poco activo frente a bacterias gramnegativas y tiene escasa actividad sobre *Chlamydia* spp. y *Mycoplasma pneumoniae*. Sin embargo, es activo contra algunas bacterias anaerobias, tales como *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella* spp.^{1–4}. El linezolid es activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium complex* y otras micobacterias de crecimiento rápido, lo cual permite utilizarlo en pacientes con infecciones producidas por cepas multirresistentes⁶.

Tabla 1
Actividad in vitro de linezolid contra distintos patógenos¹

	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Sensibles a metilina	1–4
Resistentes a metilina	1–4
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>	
Sensibles a metilina	1–4
Resistentes a metilina	1–2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Sensibles a penicilina	1
Resistentes a penicilina	1
Estreptococos beta hemolíticos	2
<i>Enterococcus</i> spp.	
Sensibles a vancomicina	1–4
Resistentes a vancomicina	1–4
<i>Moraxella catharralis</i>	4–8
<i>Haemophilus influenzae</i>	4–16
<i>Legionella pneumophila</i>	4–16
<i>Eikenella corrodens</i>	16
Enterobacterias, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>32
<i>Bacteroides fragilis</i>	2–4
<i>Clostridium difficile</i>	2
<i>Clostridium perfringens</i>	2
<i>Fusobacterium</i> spp.	1–8
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2
<i>Listeria monocytogenes</i>	2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1

Como la mayoría de los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteínica, las oxazolidinonas son bacteriostáticas, aunque se comportan como bactericidas contra *B. fragilis*, *C. perfringens* y algunas cepas de estreptococos. El linezolid es un fármaco cuya actividad depende del tiempo. Estudios in vitro han evidenciado que un tiempo (T) superior a la concentración mínima inhibitoria (CMI) superior al menos el 40% puede ser predictivo de su eficacia¹³. Por otro lado, en un modelo animal de endocarditis un T > CMI superior al 75% se asociaba con actividad bactericida. Otros estudios realizados con modelos animales demuestran que la eficacia del antibiótico depende de la relación ABC/CMI, y se precisa de unos índices de 50 para el neumococo y de 80 para el estafilococo¹⁴. Estos datos indican que, a las dosis habituales, el linezolid puede ser eficaz contra grampositivos con CMI ≤ 4 µg/ml (estafilococos y enterococos) o ≤ 2 mg/l contra estreptococos¹⁴.

Indicaciones clínicas y dosificación

La eficacia del linezolid ha sido estudiada fundamentalmente en infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía e infecciones por grampositivos multirresistentes. La dosificación habitual es de 600 mg/12 h, excepto en infecciones cutáneas (400 mg/12 h). La dosis pediátrica es 10 mg/kg cada 8 o 12 h.

Infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB)

La experiencia con linezolid en el tratamiento de estas infecciones es muy extensa y también incluye a pacientes pediátricos^{7,8}. En infecciones no complicadas se ha comparado con claritromicina y cefadroxilo, con tasas de curación similares (alrededor del 95% contra *S. aureus*) y en infecciones complicadas con oxacilina o dicloxacilina, vancomicina y teicoplanina, con tasas de curación clínica y microbiológica prácticamente idénticas (>90% contra *S. aureus*)¹⁵.

En pacientes con infecciones del pie diabético, que incluían IPTB y osteomielitis, las tasas de curación clínica con linezolid fueron superiores a la pauta de ampicilina-sulbactam endovenosa

seguida de amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral, del 87 frente al 72%, aunque los efectos adversos fueron más frecuentes¹⁶.

Aunque linezolid en un estudio aleatorizado fue superior a vancomicina en infecciones cutáneas causadas por *S. aureus* resistente a la metilicina (SARM), tanto en la curación clínica como en la supresión bacteriológica, es destacable que ambos parámetros de evolución fueron similares en los pacientes con infección por *S. aureus* sensible a metilicina (SASM), hecho que se ha intentado explicar por la mayor gravedad o las mayores tasas de heterorresistencia a la vancomicina que presentan las cepas de los pacientes infectados por SARM^{7,8}. Por otro lado, analizando los datos con los criterios estadísticos de las guías CONSORT, en las infecciones por SARM el porcentaje de supresión microbiológica fue superior en el grupo de linezolid, pero los porcentajes de curación clínica fueron similares con ambos antibióticos¹⁷. Estos datos, unidos al hecho de que el estudio era abierto y la mayor incidencia de efectos secundarios en el grupo del linezolid (diarrea y trombocitopenia), no permiten concluir de una forma definitiva que linezolid sea superior a vancomicina en el tratamiento de estas infecciones. Además, en un estudio similar de infecciones por SARM de herida quirúrgica, aunque la eliminación microbiológica fue superior en el grupo del linezolid, las tasas de curación clínica fueron similares¹⁸.

En resumen, el linezolid puede ser una buena alternativa a la vancomicina en pacientes con insuficiencia renal para el tratamiento de IPTB producidas por SARM con CMI de dicho antibiótico elevadas. Por su buena biodisponibilidad oral, puede usarse como terapia secuencial o en infecciones asociadas a osteomielitis subyacente o afección pulmonar. Otras opciones con un perfil farmacoeconómico mejor, como cotrimoxazol combinado o no con rifampicina o clindamicina si el microorganismo es sensible, deberían considerarse antes del empleo del linezolid para la mayoría de estas infecciones.

La eficacia del linezolid parece similar a la de la vancomicina en un grupo reducido de pacientes con bacteriemia estafilocócica¹⁹, y en concreto en IPTB complicadas en relación con bacteriemias relacionadas con catéteres endovenosos²⁰. Sin embargo, el hecho de tratarse de un agente bacteriostático y la observación de una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con bacteriemia por bacterias gramnegativas o con sospecha de infección y cultivo negativo, hacen que tengamos que ser cautelosos en su utilización como tratamiento empírico de las bacteriemias. El linezolid podría ser una opción razonable una vez identificado que la bacteriemia está causada por microorganismos grampositivos.

Neumonía

En la neumonía extrahospitalaria linezolid tiene una eficacia similar a la de los betalactámicos¹, aunque se dispone de otras alternativas en el paciente alérgico a dichos antibióticos. En la agrupación de dos estudios sobre neumonía nosocomial, el linezolid no fue inferior a la vancomicina, ambos combinados con aztreonam, en eficacia clínica y eliminación microbiológica^{9,21}. En un análisis posterior, en los que se evaluaron conjuntamente los datos de ambos estudios, se observó que en la neumonía por SARM el linezolid fue superior a la vancomicina, tanto en las tasas de curación clínica como en la eliminación microbiológica, y que el uso de linezolid fue un factor predictivo independiente de supervivencia²¹. Sin embargo, el diseño inicial de ambos estudios (de no inferioridad entre ambas modalidades de tratamiento), los sesgos debidos a la eliminación de los casos no valorables y la dudosa optimización de las concentraciones de vancomicina han restado potencia a las conclusiones de dicho estudio. Un estudio prospectivo reciente, realizado con la intención de confirmar o no la superioridad del linezolid sobre

la vancomicina en la neumonía por SARM, tampoco es concluyente ya que, de los 149 pacientes con sospecha clínica, sólo fueron evaluables 42 casos y no se disponía de la CMI de la vancomicina²². En ese estudio, aunque las tasas de curación clínica (el 66,7 frente al 52,9%), eliminación bacteriológica (el 56,5 frente al 47,4%), supervivencia (el 86,7 frente al 70%), duración media de la ventilación (10,4 frente a 14,3 días), estancia en la unidad de cuidados intensivos (12,2 frente a 16,2 días) y duración de la hospitalización (18,8 frente a 20,1 días) fueron ligeramente superiores, en el grupo del linezolid las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Por lo tanto, y a falta de estudios más amplios, el linezolid y la vancomicina son opciones válidas para el tratamiento de la neumonía nosocomial producida por SARM. El linezolid sería una opción que considerar en pacientes con insuficiencia renal, riesgo elevado de nefrotoxicidad (edad avanzada, administración concomitante de otros fármacos nefrotóxicos, vasculopatía) o fracaso terapéutico con vancomicina (CMI de vancomicina > 1,5 µg/ml) esperable o constatado.

Infecciones osteoarticulares

La actividad, que se mantiene cuando el microorganismo forma biopelículas como sucede en las infecciones osteoarticulares asociadas a implantes, su buena biodisponibilidad oral y la difusión ósea hacen del linezolid una opción atractiva para el tratamiento de estas infecciones. Desafortunadamente, no existen trabajos comparativos que evalúen la eficacia del linezolid frente a otras alternativas terapéuticas. La eficacia general del linezolid, que en las distintas series se sitúa entre el 50 y el 80%, es difícil de analizar, ya que varían los porcentajes de pacientes con infección aguda o crónica, con o sin implantes protésicos y si éstos han sido retirados o no¹⁰. En la osteomielitis no asociada con implantes, la tasa de curación se sitúa entre el 76 y el 85%; en la relacionada con implantes, alrededor del 90% cuando se le retira (el 66,6% en nuestra experiencia²⁴), y del 69% cuando éste se mantiene²³. Sin embargo, cuando la infección es crónica y se mantiene el implante, las tasas de curación bajan al 43% en el estudio de Soriano et al²³ y al 30% en nuestra experiencia²⁴.

En las osteomielitis por microorganismos sensibles a la cloxacilina, el papel del linezolid es escaso, ya que habitualmente se dispone de otras alternativas terapéuticas (quinolonas fluoradas o cotrimoxazol más rifampicina o clindamicina) que son menos tóxicas y más económicas. Por lo tanto, el papel del linezolid se centraría en el tratamiento de pacientes con microorganismos grampositivos multiresistentes o con intolerancia a los antibióticos anteriormente mencionados. En un estudio reciente que revisa la eficacia de la vancomicina en el tratamiento de infecciones por SARM, se detectó un 46% de fracasos en los pacientes con osteomielitis²⁵.

Infecciones del sistema nervioso central

Si bien el linezolid tiene una aceptable penetración en el líquido cefalorraquídeo, que supera a la concentración mínima bactericida en el líquido cefalorraquídeo contra los cocos grampositivos multiresistentes, y existen casos aislados, notas clínicas y series con un pequeño número de pacientes con meningitis causadas por estos patógenos con elevados porcentajes de curación, la limitada capacidad bactericida obliga a reservar el fármaco para situaciones en las que no se disponga de otras alternativas terapéuticas, como las infecciones por SARM o estafilococos coagulasa negativos, cuando no se pueda utilizar vancomicina intratecal, o en las raras infecciones causadas por enterococos resistentes a la vancomicina¹.

Bacteriemia y endocarditis

Aunque el linezolid es bacteriostático, la experiencia acumulada en pacientes con bacteriemia permite su uso en pacientes con infecciones por grampositivos multirresistentes, cuando no se disponga de otras alternativas terapéuticas^{19,20} por intolerancia o resistencias a los antibióticos convencionales, entre las que se incluye las bacteriemias por SARM con CMI de vancomicina > 1,5 µg/ml, dadas las elevadas tasas de fracaso observadas en varios estudios cuando se utiliza este antibiótico^{26,27}. Su buena biodisponibilidad abre la posibilidad de su uso por vía oral como terapia secuencial. La reciente publicación de una mayor mortalidad en pacientes con bacteriemia de catéter causada por gramnegativos, infecciones mixtas o con cultivos negativos limita su uso como tratamiento empírico de este tipo de infecciones²⁰.

La experiencia con el linezolid en la endocarditis es escasa y se basa en la publicación de casos aislados, mayoritariamente por microorganismos multirresistentes (SARM y enterococos resistentes a la vancomicina). En una revisión reciente de la literatura, en 33 casos evaluables de 56, la tasa de curación en los 18 casos causados por SARM fue del 56%²⁸. Cabe mencionar que en todos los pacientes el fármaco se administró por fracaso o toxicidad relacionada con un tratamiento previo, que en un tercio de los casos fueron rifampicina, aminoglucósidos o ácido fusídico y que la frecuencia de efectos adversos no es despreciable. Por lo tanto, en esta indicación el linezolid ha de reservarse para casos seleccionados.

Otras indicaciones

Por su actividad contra las micobacterias, el linezolid se ha utilizado como fármaco alternativo en infecciones de difícil tratamiento, con tasas de respuesta del 60%¹. Sin embargo, la reciente descripción de la aparición de resistencias al fármaco y su elevada toxicidad en tratamientos prolongados son un motivo de preocupación. El linezolid se ha utilizado para eliminar la colonización nasal por *S. aureus*, aunque el efecto supresor parece transitorio.

El linezolid es uno de los pocos antibióticos con capacidad para penetrar en la cámara vítrea y, por lo tanto, una opción en el tratamiento de la endoftalmítis causada por microorganismos grampositivos, cuyo tratamiento convencional es la administración intraocular de vancomicina. Sin embargo, prácticamente no hay evidencia de su eficacia en la endoftalmítis, ya que la mayoría de los pacientes tratados con este antibiótico han recibido vancomicina por vía intraocular²⁹.

El linezolid en formulación oral se ha utilizado como terapia secuencial tras glucopéptido en el tratamiento de infecciones por grampositivos, con lo que se reducen los riesgos de una cateterización y la estancia hospitalaria.

Efectos adversos

Linezolid es un fármaco seguro, y la intolerancia gastrointestinal, la erupción cutánea y la cefalea son los efectos secundarios más comunes. Aunque inicialmente un 3–5% de los pacientes presentaban trombocitopenia, la aparición de anemia es más frecuente (el 43% en nuestra experiencia⁷), especialmente en pautas prolongadas y en pacientes de edad avanzada y/o con insuficiencia renal, por lo que se requiere de controles periódicos. La trombocitopenia y la anemia revierten al retirar el fármaco.

Aunque el linezolid es un inhibidor débil de la monoaminooxidasa, la aparición de hipertensión o un síndrome serotoninérgico (hiperpirexia y alteraciones de la función cognitiva) son excepcionales y se han observado cuando se administra con otros agentes serotoninérgicos^{1–4}. Puede causar acidosis láctica,

neuropatía periférica y neuritis óptica, especialmente en pacientes con tratamiento prolongado, e hiperpigmentación lingual (*lingua villosa nigra*), relacionada con sobrecrecimiento bacteriano por microorganismos cromogénicos. En el embarazo, el linezolid se ha clasificado como categoría C. No se aconseja su administración durante la lactancia.

Glucopéptidos

Los glucopéptidos son unas moléculas de estructura compleja que actúan en la pared bacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglucano. Estos antimicrobianos se han considerado el tratamiento de elección de las infecciones por microorganismos grampositivos multirresistentes¹.

A los fármacos clásicos, vancomicina y teicoplanina, se han añadido nuevos derivados semisintéticos, aún no comercializados en España, como telavancina, oritovancina y dalbavancina¹¹, con un espectro de actividad similar pero más activos que vancomicina (aunque la dalbavancina no es activa contra enterococos Van A) y con una vida media más prolongada.

Farmacocinética¹

Los principales parámetros farmacocinéticos de los glucopéptidos se muestran en la *tabla 2*. La vancomicina no debe administrarse por vía intramuscular, ya que produce necrosis muscular.

La vancomicina y la teicoplanina se eliminan por vía renal, por lo que deberá ajustarse la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que ambos fármacos no se dializan, no es necesario administrar dosis suplementarias. No se requiere ajustar la dosis de dalbavancina en la insuficiencia renal. Los glucopéptidos no interactúan con fármacos metabolizados por la vía del citocromo P450.

La escasa penetración en el sistema nervioso central (SNC) limita su uso para el tratamiento de la meningitis, por lo que en caso de necesidad ha de administrarse la vancomicina por vía intratecal. Aunque el porcentaje de penetración en hueso es similar en ambos glucopéptidos (15–20%), la concentración de teicoplanina en hueso es más elevada, ya que sus valores séricos son superiores.

La eliminación fecal de los glucopéptidos cuando se administran por vía parenteral es escasa, por lo que en la diarrea por *Clostridium difficile* es preferible su administración por vía oral.

Tabla 2
Farmacocinética de los glucopéptidos^{1,11}

	Vancomicina	Teicoplanina	Dalbavancina
Absorción oral	Mala	Mala	Mala
Máximo sérico (mg/l) vía i.v.	20–50	20–> 120	153–325
Valle (mg/l)	5–12	4–8	–
Vida media (h)	6–8	> 70	> 150
Administración intramuscular	No	Sí	–
Unión a proteínas (%)	30	90	> 95
Eliminación renal (%)	90	80	42
Penetración en tejidos	Buena	Buena	Buena
Penetración en LCR	Mala	Mala	?
Penetración ósea (%)	15–20	15–20	?
Eliminación fecal (vía i.v.)	Mala	Mala	?

i.v.: intravenosa; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Espectro de actividad¹

Los glucopéptidos son activos contra cocos y bacilos grampositivos, incluidos algunos anaerobios. Contra *S. aureus* la actividad de vancomicina y la de teicoplanina son similares e incluyen SARM. La teicoplanina es menos activa que la vancomicina contra algunos estafilococos coagulasa negativos, pero más activa contra los estreptococos.

Entre los aislados de *S. aureus* hay diversos grados de resistencia o sensibilidad disminuida a la vancomicina³⁰: a) resistentes (CMI = 16 µg/ml); b) intermedios (CMI entre 4 y 8 µg/ml); c) heterorresistentes (CMI entre 2 y 8 µg/ml); d) CMI en el límite superior del intervalo de sensibilidad (CMI de 1,5 o 2 µg/ml), y e) cepas con tolerancia a la actividad bactericida de la vancomicina. Cuando la CMI es >1 µg/ml con las dosis convencionales de vancomicina (1 g/12h), se ha observado que no se alcanzaría el parámetro farmacodinámico que predice la eficacia de la vancomicina, es decir, una relación ABC/CMI >345 mg/h/l³⁰. Por otro lado, en los últimos años se ha demostrado una elevada tasa de fracasos terapéuticos con vancomicina en cepas con CMI intermedias y también una reducción en la eficacia de la vancomicina en cepas con CMI de 1,5 µg/ml, y especialmente cuando ésta es de 2 µg/ml^{26,27,30–32}. Además, en pacientes con bacteriemia por SARM, una CMI de 2 µg/ml fue un factor independiente de mortalidad cuando el paciente era tratado con vancomicina²⁷. Por lo tanto, en la actualidad se recomienda determinar la CMI de vancomicina y considerar tratamiento posiblemente subóptimo cuando el valor es >1 µg/ml³⁰. Para la determinación de la CMI de vancomicina se han detectado discrepancias muy relevantes entre los resultados obtenidos por las técnicas de ϵ -test y de microdilución en caldo, por lo que en un documento de consenso reciente se ha recomendado utilizar como método de referencia el de microdilución en caldo por su mayor estandarización³⁰.

La descripción de *Enterococcus faecium* resistente a glucopéptidos y SARM intermedios o resistentes a la vancomicina y la reciente observación de elevadas tasas de fracasos contra infecciones por *S. aureus* con CMI >1,5 µg/ml a la vancomicina tratadas con este antibiótico harán replantear si los glucopéptidos siguen siendo el tratamiento de elección de las infecciones causadas por grampositivos multirresistentes.

Los glucopéptidos son activos contra *L. monocytogenes*, *Bacillus* spp., corinebacterias, algunos actinomicetos y bacterias anaerobias (*Clostridium* spp., entre ellos *C. difficile*, y *Peptostreptococcus* spp.).

Indicaciones clínicas y dosificación

Los glucopéptidos deberían ser antibióticos de uso restringido, y sus principales indicaciones serían:

- Tratamiento de las infecciones graves (en general bacteriémicas) causadas por microorganismos grampositivos resistentes a los betalactámicos (SARM, estafilococos coagulasa negativos resistentes a la metilina, entre otros) o en pacientes alérgicos a los betalactámicos. Ha de recordarse que en la endocarditis por SARM la respuesta a los betalactámicos es superior que a vancomicina, por lo que puede utilizarse cefazolina si la alergia a dichos antibióticos no es grave.
- La detección de una CMI a la vancomicina >4 µg/ml hace necesario utilizar otro antibiótico. En los pacientes con infecciones causadas por cepas con una CMI en el límite superior del intervalo de sensibilidad (CMI de 1,5 o 2 µg/ml), si la evolución clínica es favorable, los hemocultivos de control son negativos y ha podido solucionarse el foco de la bacteriemia

(p. ej., retirada del catéter), podría continuarse con la misma dosis de vancomicina³⁰. En los casos en que es difícil solucionar el foco de la sepsis (osteomielitis) o hay fiebre o bacteriemia persistente, se ha de considerar una modificación terapéutica³⁰, bien optimizando la dosis de vancomicina aumentando la dosis hasta conseguir un valle > 15 µg/ml, lo cual aumentaría el cociente del ABC/CMI por encima de 600 µg/h/l y teóricamente la eficacia —aunque en un estudio reciente ésta seguía siendo inferior a la observada en infecciones con CMI ≤1 µg/ml³³—, pero la mayor toxicidad renal observada con esta posología hace recomendable considerar otras alternativas³⁴; bien agregando otro antibiótico, como rifampicina o gentamicina, cuya actividad es sinérgica. Se desconoce la utilidad de esta combinación, excepto en la endocarditis, en la que no se ha observado beneficio clínico. También puede considerarse un antibiótico alternativo, básicamente daptomicina o linezolid, ya que en un estudio clásico cotrimoxazol era inferior a vancomicina en la bacteriemia estafilocócica³⁵.

- Colitis pseudomembranosa por *C. difficile*: por vía oral es el fármaco de elección en las formas graves, sin megacolon tóxico asociado, ya que por vía endovenosa no se secreta en la luz intestinal y por vía oral no alcanzaría el lugar de acción.
- Profilaxis de endocarditis en pacientes alérgicos a los betalactámicos y de implantación de materiales protésicos (si la incidencia de infecciones por SARM es elevada).
- Endocarditis. Aunque los glucopéptidos se han considerado los fármacos de elección para las infecciones por estafilococos resistentes a la metilina, se debe realizar una serie de consideraciones. En la endocarditis por SARM las tasas de respuesta no son idóneas, ya que la vancomicina tiene un efecto bactericida lento y penetra mal en las vegetaciones cardíacas. Con frecuencia se ha utilizado combinada con aminoglucósidos y/o rifampicina, especialmente en la relacionada con válvulas protésicas, aunque se desconoce la eficacia real de esta combinación³⁰ y si es superior a linezolid o daptomicina u otras combinaciones. En esta indicación vancomicina es superior a la teicoplanina. En la endocarditis por estafilococos coagulasa negativos resistentes a metilina, la combinación de vancomicina con aminoglucósidos y rifampicina se ha considerado el tratamiento de elección.
- En las infecciones del SNC causadas por grampositivos resistentes, debido a la mala penetración de los glucopéptidos, deberían considerarse otras alternativas terapéuticas como cotrimoxazol o linezolid, o administrar la vancomicina por vía intratecal.
- En las infecciones osteoarticulares, la teicoplanina sería preferible por su menor toxicidad, la posibilidad de utilizar la vía intramuscular y la vida media más prolongada (una sola aplicación al día)¹⁰. El cotrimoxazol combinado con rifampicina, linezolid o clindamicina, dada la buena difusión ósea de estos fármacos, probablemente sea la terapia de elección si el agente causal es sensible a ellos. En las infecciones estafilocócicas causadas por especies sensibles, la combinación de quinolonas y rifampicina es la pauta más utilizada.
- En las IPTB por SARM, el papel de los glucopéptidos es escaso si el paciente no presenta bacteriemia asociada, ya que se dispone de otras alternativas terapéuticas. El cotrimoxazol ha mostrado su utilidad y podría ser de elección en cepas sensibles⁷. La clindamicina sería una buena alternativa, especialmente en las infecciones por SARM extrahospitalarias, ya que a menudo estas cepas son sensibles⁷. Linezolid, por su posología oral, podría ser utilizado como terapia secuencial tras glucopéptido.

La dosis habitual de vancomicina es de 15 mg/kg cada 12 h endovenosa, que se administrará durante un mínimo de 1 h para evitar el síndrome histaminérgico denominado «del hombre rojo». La dosis ha de ajustarse en el paciente con insuficiencia renal y no se requiere una dosis después de la diálisis. Aunque en el paciente en hemodiálisis se aconsejó inicialmente una dosis de 1 g semanal cuando se utilizan membranas de alto flujo o sistemas de hemodiafiltración continua, en la actualidad se aconseja monitorizar la concentración cada 3 días tras la administración de la última dosis.

Dado el estrecho margen terapéutico respecto a la toxicidad, se aconseja determinar la concentración de vancomicina en los pacientes con insuficiencia renal o con riesgo de contraerla (ancianos, pacientes críticos, con anasarca o con insuficiencia hepática), en obesos y siempre que se utilicen dosis elevadas. También se recomienda determinarla en los niños y los grandes quemados, ya que el aclaramiento del antibiótico es superior¹.

La dosis de vancomicina por vía intratecal es de 10–20 mg/día y en los pacientes con colitis por *C. difficile* la dosis oral es de 125–500 mg/6 h.

La teicoplanina puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular, lo cual posibilita el tratamiento en régimen ambulatorio. La dosis habitual es de 6 mg/kg de peso cada 12 h las primeras 3 dosis y después 6 mg/kg/24 h. En infecciones cutáneas y urinarias, la dosis puede reducirse a 3 mg/kg/día. En infecciones graves o de difícil tratamiento (osteomielitis), se aconsejan 10–12 mg/kg/día y en la endocarditis, hasta 20 mg/kg/día.

La oritovancina y la telavancina no están comercializadas en nuestro país y no se considera que puedan aportar una ventaja significativa sobre la teicoplanina. La dalbavancina es un nuevo lipoglucopeptido de espectro similar pero más activo que la vancomicina. Tiene un perfil farmacocinético que permite su administración intravenosa en dosis única semanal (1 g inicial y 0,5 g al cabo de 1 semana). En el tratamiento de las IPTB de origen estafilocócico y estreptocócico^{4,12,29} su eficacia es similar a la de los betalactámicos; en las IPTB por SARM su eficacia es similar a la del linezolid (el 90% frente al 91%) pero superior a la de vancomicina^{12,36}. Por su facilidad posológica, es posible que pueda ser una opción terapéutica en régimen ambulatorio para casos seleccionados de IPTB causadas por microorganismos multirresistentes. En un ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado de sepsis por catéter, la eficacia clínica de la dalbavancina fue superior a la de 14 días de vancomicina (el 87 frente al 50%)^{12,29}. La confirmación de estos resultados podrían situar a la dalbavancina como una alternativa para el tratamiento ambulatorio de algunos pacientes con estas infecciones. No se requiere ajustar la dosis de dalbavancina en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos

La infusión rápida de vancomicina (menos de 60 min) puede dar lugar al denominado «síndrome del hombre rojo» (prurito y eritema, acompañado ocasionalmente de hipotensión y excepcionalmente de parada cardíaca), que se ha relacionado con la liberación de histamina de los basófilos y puede evitarse enlenteciendo la perfusión y administrando un antihistamínico¹. La aparición de flebitis es frecuente (10%) si se administra el fármaco por una vía periférica. La nefrotoxicidad es en la actualidad menos frecuente tras la introducción de preparados más purificados y la determinación de la concentración sérica del fármaco, y se incrementa en tratamientos prolongados, si la concentración valle es $> 10 \mu\text{g/ml}$, en ancianos y/o en pacientes que reciben concomitantemente otros fármacos nefrotóxicos

(anfotericina B, aminoglicósidos, ciclosporina, etc.)¹. La ototoxicidad actualmente es excepcional y se ha relacionado con $C_{\text{máx}} > 50 \mu\text{g/ml}$. La vancomicina puede producir trombocitopenia y/o neutropenia generalmente reversibles tras la retirada del fármaco.

La teicoplanina tiene menos efectos secundarios que la vancomicina. La flebitis es poco frecuente y el síndrome del hombre rojo, la ototoxicidad y la nefrotoxicidad son excepcionales. También puede producir neutropenia y/o trombocitopenia reversibles al retirar el antibiótico. No es infrecuente que pueda causar fiebre, cuya incidencia es del 2% con dosis bajas (3 mg/kg de peso) y hasta del 8% si se administran dosis de 20 mg/kg de peso.

Los efectos secundarios de la dalbavancina son escasos, la mayoría gastrointestinales y generalmente leves o moderados. No hay evidencia de que cause insuficiencia renal ni hepática²⁹.

Los lipopeptidos pertenecen a la categoría C y, por lo tanto, debería evitarse su uso en el embarazo.

Lipopeptidos cíclicos

Los lipopeptidos cíclicos son una nueva clase de antimicrobianos que se desarrollaron durante la década de los años setenta, aunque no se llegó a usarlos en humanos, como una alternativa potencialmente de mayores actividad y seguridad que los glucopeptidos para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias sensibles. Hasta ahora, el único agente aprobado para su uso en humanos es la daptomicina. Este antibiótico, rápidamente bactericida, posee un potente efecto contra una amplia variedad de bacterias grampositivas. Actúa penetrando en la pared celular bacteriana, mediante la presencia de iones calcio en el medio, con la consiguiente formación de poros, pérdida del potencial eléctrico de membrana e inhibición de la síntesis de peptidoglicano. La salida de iones del espacio intracelular bacteriano produce una rápida muerte celular³⁷.

En diferentes ensayos clínicos se ha evaluado la eficacia de este antibiótico contra una variedad de infecciones locales y sistémicas producidas por bacterias grampositivas, incluidas las resistentes a los betalactámicos. La actividad clínica y su perfil de seguridad convierten a la daptomicina en una buena opción terapéutica para este tipo de infecciones.

Farmacocinética

La daptomicina tiene un modelo farmacocinético plasmático de tipo bicompartimental, con una eliminación de primer orden. La farmacocinética de la daptomicina, administrada por vía intravenosa, generalmente es de tipo lineal e independiente de la dosis diaria única o múltiple (con unos límites de entre 0,5 y 12 mg/kg de peso). En la [tabla 3](#) se especifican los parámetros farmacocinéticos más relevantes de la daptomicina a las dosis actualmente recomendadas para su uso clínico en humanos³⁸. La daptomicina, según su volumen de distribución, tiene una distribución predominantemente extracelular (plasma y fluido intersticial) y una intensa unión, reversible y no dependiente de la concentración, a las proteínas plasmáticas. La distribución de la daptomicina se produce sobre todo hacia órganos bien vascularizados, y la penetración en los tejidos o líquidos inflamatorios es cercana al 70% de la concentración plasmática. La fase de distribución del fármaco es de unas 4–6 h^{38,39}. La daptomicina interacciona con el surfactante pulmonar, ocasionando una inhibición de su actividad antibacteriana, por lo que no se recomienda su uso como monoterapia de la neumonía producida por patógenos sensibles al fármaco^{37–39}.

La daptomicina tiene poca capacidad para cruzar las membranas celulares, incluidas las eritrocitarias o la barrera hemoencefálica de sujetos sanos, debido a su elevado tamaño

molecular (fig. 2) y su intensa unión a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en el modelo experimental en conejos de meningitis neumocócica, se ha comprobado una penetración a través de las meninges inflamadas de alrededor de un 6% respecto a la concentración en plasma, suficiente para obtener la esterilización del líquido cefalorraquídeo en este modelo de infección⁴⁰⁻⁴².

La daptomicina probablemente carece de metabolismo sistémico y, por ello, no tiene ninguna relación con la actividad del citocromo P450. La eliminación del fármaco es renal, y se recupera en orina hasta un 60% del antibiótico en su forma activa. La vida media de eliminación no varía con la dosis administrada. La función renal tiene una relevancia importante en los parámetros farmacocinéticos. El aclaramiento plasmático y la curva del área bajo la concentración respecto al tiempo, desde cero al infinito, se modifican de forma sustancial en pacientes con insuficiencia renal grave o en programa de hemodiálisis, por lo que en estas situaciones se aconseja un incremento del intervalo de dosificación hasta las 48 h³⁸. Otras situaciones, como la edad, el sexo, la obesidad mórbida o la insuficiencia hepática, no condicionan alteraciones valorables de la farmacocinética de la daptomicina³⁷.

Tabla 3
Parámetros farmacocinéticos de la daptomicina administrada a diferentes dosis en voluntarios sanos

Dosis (mg/kg)	4	6	8
C _{máx} (mg/l)	57,8	98,6	133
T _{máx}	0,8	0,5	0,5
ABC ₀₋₂₄ (mg × h/l)	494	747	1.130
t _{1/2} (h)	8,1	8,9	9
V (l/kg)	0,096	0,104	0,092
CLT (ml/h/kg)	8,3	8,1	7,2
CLR (ml/h/kg)	4,8	4,4	3,7
Ae ₂₄ (%)	53	47,4	52,1

ABC₀₋₂₄: área bajo la curva de la concentración plasmática respecto al tiempo desde el momento 0 a las 24 h en la fase de estado; Ae₂₄: porcentaje de daptomicina sin modificaciones recuperada en orina después de 24 h de administrada la primera dosis; CLR: aclaramiento renal; CLT: aclaramiento sistémico; C_{máx}: concentración máxima plasmática; t_{1/2}: vida media de eliminación terminal; T_{máx}: tiempo en alcanzar la concentración máxima; V: volumen de distribución.

La ausencia de metabolismo hepático hace que la daptomicina no interaccione con ningún fármaco que precise del sistema del citocromo P450. La utilización simultánea de fármacos que puedan alterar la filtración glomerular (como los antiinflamatorios no esteroideos o los inhibidores de la ciclooxigenasa 2) puede condicionar un aumento de la concentración plasmática de daptomicina, aunque su relevancia clínica seguramente es escasa. La interacción entre la simvastatina y la daptomicina no está demostrada, aunque parece razonable la monitorización estrecha de la concentración plasmática de creatinina cuando se administran ambos fármacos³⁷⁻³⁹.

Espectro de actividad y características farmacodinámicas

La daptomicina tiene un amplio espectro de actividad contra bacterias grampositivas, pero carece de actividad contra las bacterias gramnegativas. La detección de su actividad in vitro requiere que en el medio haya una concentración de calcio de 50 µg/ml⁴³⁻⁴⁵.

La daptomicina posee una actividad rápidamente bactericida contra la mayoría de las bacterias grampositivas, con independencia de su espectro de sensibilidad a otros antimicrobianos. En estudios recientes de aislados clínicos procedentes de diferentes continentes⁴⁶⁻⁴⁸, se ha observado que todas las cepas de *S. aureus* fueron inhibidas con una CMI de daptomicina ≤ 1 µg/ml (sensibilidad del 100%), con CMI₅₀ de 0,25 µg/ml y CMI₉₀ de 0,5 µg/ml. Los correspondientes valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ fueron casi idénticos en las cepas sensibles a los betalactámicos que en las resistentes a ellos. La actividad de daptomicina contra especies coagulasa negativas de estafilococos es similar a la observada contra *S. aureus* (tabla 4). La daptomicina muestra una intensa y rápida actividad bactericida tanto en las fases de crecimiento exponencial de *S. aureus* como en las estacionarias, característica que podría ser de utilidad para el tratamiento de determinadas infecciones, como la endocarditis infecciosa⁴⁹. De igual manera, la actividad bactericida del fármaco contra *S. aureus* no parece afectarse por el denominado efecto inóculo en un modelo in vitro de simulación farmacodinámica de vegetaciones endocárdicas⁵⁰.

La actividad de daptomicina contra diferentes especies de enterococos, sensibles y resistentes a los glucopéptidos, es

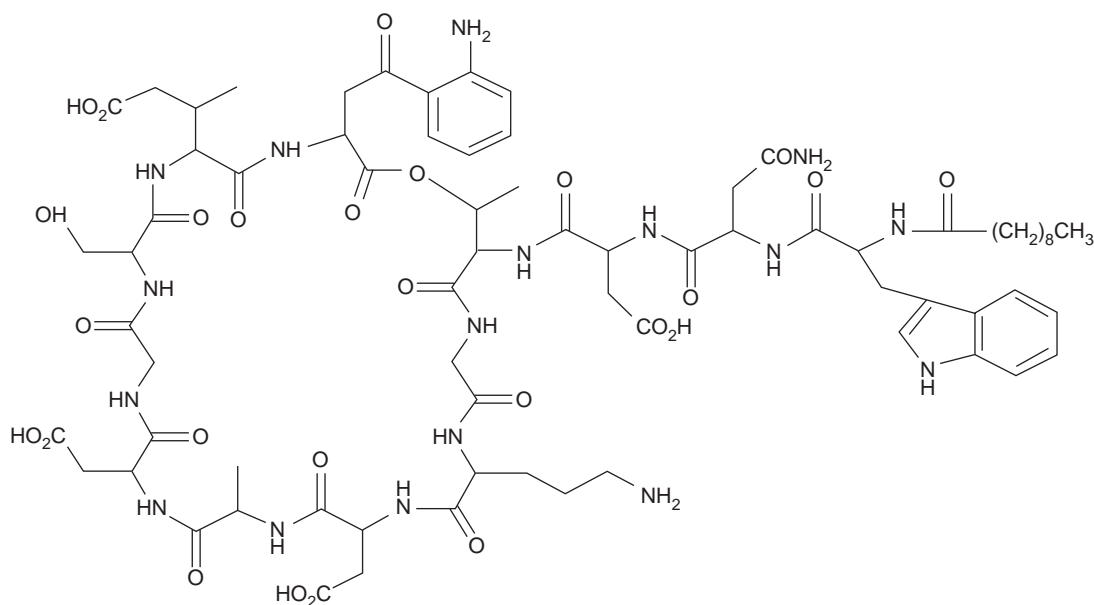


Figura 2. Estructura química de la daptomicina.

Tabla 4
Actividad in vitro de la daptomicina contra aislados clínicos recientes procedentes de diferentes países europeos⁴⁶

Organismo (número de aislados)	Valor de la CMI a la daptomicina ($\mu\text{g/ml}$)			Sensibilidad (%)
	50%	90%	Intervalo	
<i>Staphylococcus aureus</i>				
Sensible a la cloxacilina (1.946)	0,25	0,5	$\leq 0,06-1$	100
Resistente a la cloxacilina (800)	0,25	0,5	$\leq 0,06-1$	100
<i>Estafilococos coagulasa negativos</i>				
Sensibles a la cloxacilina (268)	0,25	0,5	$\leq 0,06-4$	99,6
Resistentes a la cloxacilina (673)	0,25	0,5	$\leq 0,06-1$	100
<i>Enterococcus faecalis</i>				
Sensibles a la vancomicina (640)	0,5	1	$\leq 0,06-2$	100
Resistentes a la vancomicina (6)	0,5	–	0,25–1	100
<i>Enterococcus faecium</i>				
Sensibles a la vancomicina (252)	2	4	0,12–4	100
Resistentes a la vancomicina (55)	2	4	0,5–4	100

CMI: concentración mínima inhibitoria.

excelente. En la tabla 4 se puede apreciar los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ para un número importante de aislados recientes de países europeos⁴⁶. La daptomicina muestra una intensa actividad in vitro contra neumococos y otras especies de estreptococos, tanto del grupo *viridans* como betahemolíticos, con una CMI₉₀ que en ningún caso supera el valor de $1 \mu\text{g/ml}$ y una sensibilidad del 100%³⁹. Otros patógenos grampositivos aerobios menos frecuentes, como *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Corynebacterium* spp., *Abiotrophia/Granulicatella* sp., *Rothia mucilaginosa* y *Gemella morbillorum*, también muestran sensibilidad a daptomicina, con unos valores de CMI que oscilan entre $\leq 0,125$ y $2 \mu\text{g/ml}$ ⁵¹. La daptomicina también es activa in vitro contra determinadas bacterias anaerobias grampositivas como *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Leuconostoc* spp., *Finegoldia magna* y *Pediococcus* spp.⁵².

La daptomicina muestra una rápida actividad bactericida, dependiente de la concentración, contra las bacterias grampositivas. Para *S. aureus* (incluidas las cepas resistentes a cloxacilina) la daptomicina, a concentraciones de 2 a 4 veces la CMI, obtiene una reducción $>3 \log_{10}$ de organismos viables al cabo de 1 h⁵³. La daptomicina posee un efecto antibiótico prolongado, también dependiente de la dosis, contra *Enterococcus faecalis* (de 0,6 a 6,7 h) y a *S. aureus* (de 1 a 6,3 h) en presencia de concentraciones fisiológicas de calcio libre⁵⁴. Recientemente se ha comprobado que este fármaco tiene buena eficacia contra las variantes pequeñas de colonias de *S. aureus*, tanto extracelular como intracelular (en este caso combinado con gentamicina o rifampicina)⁵⁵. Esta característica permite valorar su utilización para el tratamiento de determinadas infecciones como la osteomielitis, la endocarditis y las relacionadas con los materiales protésicos o la fibrosis quística.

La daptomicina produce una marcada reducción de la producción in vitro de biopelículas, tanto en *S. aureus* como en *S. epidermidis*⁵⁶. Asimismo se ha comprobado una excelente y rápida actividad in vitro sobre catéteres⁵⁷ o diferentes materiales protésicos vasculares⁵⁸. Estos hallazgos in vitro concuerdan con la excelente eficacia de la daptomicina, comparada con la vancomicina, en el modelo experimental de endocarditis causada por *S. aureus* (resistentes a metilicina y heterorresistentes o resistentes a glucopéptidos)⁵⁹.

El parámetro farmacodinámico que se correlaciona de manera más precisa con la eficacia de la daptomicina es la relación entre el

ABC de la concentración plasmática y la CMI del microorganismo (ABC:CMI). Cuando el resultado de este cociente supera el valor de 400 se obtiene un efecto bactericida contra *S. aureus*. A las dosis habituales en la práctica clínica (4–6 mg/kg/día) la probabilidad de superar esta cifra es cercana al 100% para aislados con una CMI que no sea $> 1 \mu\text{g/ml}$ ³⁹.

La resistencia a la daptomicina es excepcional, aunque se han descrito fracasos terapéuticos en determinados pacientes con detección de aumentos de la CMI del microorganismo causal⁶⁰. Aunque el mecanismo preciso de la resistencia es desconocido, en el modelo in vitro de mutagénesis química se ha comprobado el aumento de los valores de CMI tras la exposición de cepas de *S. aureus* a concentraciones subinhibitorias de daptomicina o vancomicina. La obtención de un cociente ABC:CMI ≥ 200 parece relacionarse con una prevención de la aparición de mutantes resistentes a la daptomicina⁶¹. Los cambios morfológicos de la pared celular que podría presentar *S. aureus* tras la exposición prolongada a la vancomicina, y que se relacionarían con un aumento de la CMI de dicho antibiótico, podrían justificar también la menor sensibilidad a la daptomicina, a pesar de que hasta la fecha el significado de este fenómeno sigue siendo incierto⁶².

Indicaciones clínicas y dosificación

Infecciones de piel y tejidos blandos

La daptomicina a dosis de 4 mg/kg de peso durante 7–14 días ha sido comparada, en dos estudios internacionales de fase III aleatorizados y ciegos para los investigadores, con el tratamiento estándar de este tipo de infecciones (vancomicina o penicilinas resistentes a las penicilinasas). La agrupación de los dos ensayos proporcionó 1.092 pacientes con diversos tipos de infecciones, de las que las más comunes eran las de herida operatoria (44%), los abscesos (24%) o las úlceras infectadas (25%). La etiología de estas infecciones fue SARM en el 52% de los casos, SARM en el 10% y *Streptococcus pyogenes* en el 22%. Las frecuencias de curación en el grupo de pacientes tratados con daptomicina (el 71,5, el 83,4 y el 84,7%) no mostraron diferencias estadísticamente significativas con las observadas en los pacientes del grupo comparador (el 71,1, el 84,2 y el 85,9%), en las diferentes modalidades de análisis de eficacia (por intención de tratamiento, de pacientes clínicamente evaluables o microbiológicamente evaluables)⁶³. La respuesta clínica fue más rápida en los pacientes tratados con daptomicina. Posteriormente, se han realizado diversos subanálisis de estos ensayos en los que se han comprobado resultados similares en pacientes con úlceras diabéticas infectadas o en aquellos con alguna comorbilidad^{64,65}.

En el registro CORE correspondiente a 2004 y 2005, se ha incluido a alrededor de 1.000 pacientes⁶⁶, de los que más del 50% tenían una infección por SARM. Los pacientes recibieron una dosis algo superior a 4 mg/kg de peso durante un periodo de 10 a 14 días. Las frecuencias de curación son superiores al 80%, con independencia de la sensibilidad a la metilicina de la cepa de *S. aureus* causante del proceso infeccioso.

En resumen, de la experiencia clínica publicada puede asumirse que la daptomicina es una opción equivalente a la terapia estándar para el tratamiento de una amplia variedad de infecciones de piel y tejidos blandos, tanto complicadas como no complicadas, producidas por bacterias grampositivas sensibles a este antibiótico. La dosificación del fármaco ha de ser $> 4 \text{ mg/kg}$ de peso en casos de síndrome séptico, infección rápidamente progresiva (incluida la fascitis necrosante), bacteriemia o sospecha de afección del tejido óseo⁶⁷. En determinados pacientes, la pauta terapéutica puede administrarse total o parcialmente en régimen ambulatorio.

Bacteriemia y endocarditis

La daptomicina posee una rápida e intensa actividad bactericida contra estafilococos y enterococos^{53,68}, 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 de vancomicina utilizando dos dosis diferentes de ambos antibióticos⁶⁹.

Recientemente se han publicado los resultados de un amplio estudio abierto, controlado y aleatorizado en el que se comparó la eficacia de la daptomicina administrada a dosis de 6 mg/kg/día, frente al tratamiento estándar asociado a la gentamicina en la bacteriemia por *S. aureus*⁷⁰. Se incluyó a 235 pacientes evaluables, de los que 182 tenían una bacteriemia complicada o no complicada. El 48% de los pacientes del grupo de la daptomicina cumplieron criterios de curación, comparado con el 43% del grupo con terapia 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, aunque destaca que el tratamiento estándar tuvo una cifra superior de efectos adversos, especialmente insuficiencia renal. La toxicidad por daptomicina fue escasa, aunque se observó un significativo 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. Los porcentajes de fracasos clínicos y/o microbiológicos fueron similares, aunque se ha de señalar que en seis cepas de *S. aureus* (cinco con CMI de daptomicina basal de 0,25 µg/ml y una de 0,5 µg/ml) de pacientes con fracaso microbiológico se observaron aumentos de la CMI de daptomicina de 2 y 4 µg/ml, respectivamente.

A pesar de la existencia de importantes limitaciones, derivadas en gran parte de la rigidez metodológica del ensayo clínico, los resultados de ese estudio demuestran 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 infecciones⁷¹.

En el registro CORE 2004 se incluyó a 126 pacientes con bacteriemias (producidas fundamentalmente por SARM, enterococos resistentes a los glucopéptidos y ECN de estafilococos) tratadas con daptomicina, durante un promedio de 12,5 días, con una tasa de respuesta cercana al 90% de los pacientes evaluables⁷².

La eficacia de la daptomicina para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *S. aureus*, causada tanto por cepas sensibles como por resistentes a la cloxacilina, ha sido evaluada en diferentes estudios de modelos experimentales en ratas y conejos^{73–78}. 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.

En el estudio reciente de Fowler et al⁷⁰ 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 de ellas afectando a las válvulas derechas y 18 a las izquierdas). SARM causaba alrededor de un tercio de los casos. 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, combinadas 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 combinadas fue ineficaz para el tratamiento de la endocarditis izquierda por SARM⁷⁹.

En los datos publicados del registro CORE 2004 la daptomicina mostró una tasa de respuesta favorable superior al 60% en un total de 38 pacientes con endocarditis izquierda, derecha o mixta causada por fundamentalmente por SARM o enterococos resistentes a vancomicina. En casi la mitad de los casos la daptomicina se administró a dosis >6 mg/kg de peso⁸⁰.

La experiencia clínica publicada sobre el tratamiento de las bacteriemias o las endocarditis, tanto en ensayo clínico como en estudios observacionales, permite considerar a la daptomicina como una excelente opción para el tratamiento de estas infecciones cuando las causan patógenos sensibles a ella. La administración de dosis >6 mg/kg de peso en determinadas circunstancias puede contribuir a aumentar las tasas de curación, con un perfil de seguridad aceptable^{30,81,82}.

Infecciones óseas y articulares

La experiencia clínica publicada sobre el uso de daptomicina para el tratamiento de las infecciones óseas y articulares es escasa. En el registro CORE se ha evaluado su eficacia en 67 pacientes con osteomielitis y en 31 con artritis tratados con dosis variables de daptomicina durante alrededor de 4 semanas. Las frecuencias de curación o mejoría superan el 80%, aunque se ha de señalar que la mayoría de los pacientes analizados habían recibido previamente otros antimicrobianos. Los fracasos terapéuticos se han relacionado con desbridamiento inadecuado (en las formas crónicas de la osteomielitis), la administración de dosis <6 mg/kg de peso y la duración del tratamiento <4 semanas^{83,84}.

En un subanálisis del ensayo clínico de eficacia de la daptomicina para la bacteriemia por *S. aureus*⁷⁰ se ha evaluado la actividad del fármaco en 32 pacientes con diversas infecciones osteoarticulares (la mayoría artritis séptica u osteomielitis vertebral). La eficacia general fue superior al 60%, y los mejores resultados se obtuvieron cuando había una terapéutica quirúrgica asociada. En 2 pacientes se detectó un aumento de la CMI de la daptomicina contra *S. aureus*⁸⁵.

En 12 pacientes con infecciones de prótesis articulares causadas por grampositivos se ha analizado prospectivamente la eficacia de la daptomicina administrada durante 6 semanas. La tasa de curación, después de un seguimiento prolongado, fue del 50%, y se observó que la mayoría de los fracasos estaban relacionados con el mantenimiento del material protésico o con la infección por SARM⁸⁶.

Se podría concluir que para esta indicación la daptomicina, a dosis de al menos 6 mg/kg de peso, podría ser una opción adecuada para su tratamiento, siempre que se administre durante no menos de 4–6 semanas, se evalúe siempre la procedencia de realizar un desbridamiento adecuado o una retirada del material protésico cuando esté indicado y se mantenga un nivel de atención importante a la aparición de disminuciones de la sensibilidad antimicrobiana en las cepas de *S. aureus* causales⁸⁷.

Futuras indicaciones

Actualmente se está realizando un número relevante de ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la daptomicina en nuevas indicaciones (<http://www.clinicaltrials.gov>). Entre ellos, los de mayor interés incluyen a pacientes con endocarditis enterocócica o neutropénicos con episodios febriles asociados, situaciones ambas que podrían beneficiarse de la intensa y rápida

acción bactericida del fármaco. Por último, están en marcha ensayos clínicos aleatorizados para valorar la eficacia en pacientes con bacteriemia relacionada con catéteres vasculares y en infecciones ortopédicas causadas por SARM, así como ensayos de seguridad de dosis de hasta 12 mg/kg de peso⁸⁸.

Efectos adversos

Aunque en los diferentes ensayos clínicos se ha documentado una serie de efectos secundarios a la administración de daptomicina, como anemia leve, constipación, diarrea, náuseas y vómitos, reacciones en el punto de inyección y cefalea, la mayoría de ellos son de escasa relevancia y sólo excepcionalmente obligan a la interrupción del tratamiento. El efecto adverso de mayor importancia, a pesar de su infrecuencia, afecta al tejido muscular esquelético y se puede poner en evidencia por el aumento de los valores de creatinina, dolor o debilidad muscular. En circunstancias excepcionales, si no se detecta y se interrumpe la administración del fármaco, puede producirse miositis y rabdomiólisis. El mecanismo de la afección muscular es desconocido. Es recomendable la práctica de una determinación sanguínea de los valores de creatinina antes de iniciar el tratamiento y control semanal. La daptomicina ha de suspenderse en casos de aparición de signos de miopatía no explicada y valores de creatinina > 1.000 UI/l o, en casos de elevaciones importantes de la creatinina (superiores a 5 o 10 veces los valores basales) aun en ausencia de síntomas musculares relevantes. Es conveniente evitar el uso concomitante con otros fármacos que pudieran incrementar el efecto tóxico en los músculos, como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ciclosporina o fluoroquinolonas^{37,39}. La administración de dosis elevadas del fármaco, hasta 12 mg/kg de peso, no comporta más riesgo de toxicidad, tanto en voluntarios sanos⁸¹ como en pacientes⁸⁹.

Bibliografía

- Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:157–64.
- Fung HB, Kirschenbaum HL, Oofeitimi BO. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent. *Clin Ther.* 2001;23:356–91.
- Perry M, Jarvis B. Linezolid. *Drugs.* 2001;61:525–52.
- Aksay DY, Umal S. New antimicrobial agents for the treatment of gram-positive bacterial infections. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:411–20.
- Skripkin E, McConnell TS, Devito J, Lawrence L, Ippolito JA, Duffy EM, et al. Rchi-01, a new family of oxazolidinones that overcome ribosome-based linezolid resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3550–7.
- Wallace RJ, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:764–7.
- Pigrau C, Barberan J. Infecciones de piel y tejidos blandos causadas por grampositivos multirresistentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(Supl 2):21–30.
- Manfredi R. Update on the appropriate use of linezolid in clinical practice. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2:455–64.
- Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2008;46(Suppl 5):S378–85.
- Cobo J. Papel de los grampositivos en las infecciones osteoarticulares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(Supl 2):31–43.
- Casarioli-Marano RP, Pelegrin L, Ortiz S, Adan A, Sanchez-Dalmau B. Infecciones oftalmológicas y linezolid. *Rev Esp Quimioter (Monogr).* 2008;1:52–9.
- Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:3–15.
- Manubens A, Azanza JR, García-Quetglas E, Sadaba B. Perfil farmacológico de linezolid. *Rev Esp Quimioter (Monogr).* 2008;1:2–9.
- Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(Supl 2):13–30.
- Barberan J, Menendez MA, Toral JR, Porras ML. Linezolid en las infecciones de la piel y partes blandas. *Rev Esp Quimioter (Monogr).* 2008;1:26–30.
- Lipsky BA, Itani K, Norden C. Linezolid diabetic foot infections study group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomised, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis.* 2004;38:17–24.
- Kalil AC, Puumala S, Stoner J. Is linezolid superior to vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:1910.
- Weigelt J, Kaafarani HMA, Itani KMF, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. *Am J Surg.* 2004;188:760–6.
- Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteremia: pooled analysis of randomised studies. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:923–9.
- Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. *Clin Infect Dis.* 2009;48:203–12.
- 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.
- Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, Fabian TC, May AK, Bhattacharyya H, et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest.* 2008;134:1200–7.
- Soriano A. Experiencia clínica de linezolid en las infecciones osteoarticulares. *Rev Esp Quimioter (Monogr).* 2008;1:60–7.
- Herruzo A, Rodríguez D, Pigrau C, Villar M, Pahisa A, Flores X. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid therapy for chronic osteomyelitis. 26th European Bone Joint Society, Corfu, septiembre de 2007.
- Dombrowski JC, Winston LG. Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect.* 2008;57:110–5.
- Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering Jr RC. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1700–5.
- 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.
- Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardagas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:273–80.
- Billeter M, Zervos MJ, Chen AY, Dalovisio JR, Kurulularatne Ch. Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis.* 2008;46:577–83.
- Gudiol F, Aguado JA, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miro JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:105–15.
- Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman T, Fuller A, Du Cros P, et al. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2004;38:521–8.
- Moise-Broder PA, Sakoulas C, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2582–6.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.* 2006;66:2138–44.
- Lodise TO, Patel N, Renaud-Mutart A, Gorodecky E, Fritsche T, Jones RN. Larger vancomycin doses are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1330–6.
- Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulphamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med.* 1992;117:390–8.
- Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1407–15.
- Saueremann R, Rothenburger M, Graninger W, Joukhadar C. Daptomycin: a review 4 years after first approval. *Pharmacology.* 2008;81:79–91.
- 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.
- 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.
- Wise R, Gee T, Andrews JM, Dvorchik B, Marshall G. Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:31–3.
- Gerber P, Stucki A, Acosta F, Cottagnoud M, Cottagnoud P. Daptomycin is more efficacious than vancomycin against a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in experimental meningitis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:720–3.
- Cottagnoud P, Pfister M, Acosta F, Cottagnoud M, Flatz L, Kühn F, et al. Daptomycin is highly efficacious against penicillin-resistant and penicillin- and quinolone-resistant pneumococci in experimental meningitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3928–33.

43. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against Staphylococci and Enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1062–6.
44. Richter SS, Kealey DE, Murray CT, Heilmann KP, Coffman SL, Doern GV. The in vitro activity of daptomycin against Staphylococcus aureus and Enterococcus species. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:123–7.
45. Streit JM, Jones RN, Sader HS. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical Gram-positive organisms. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:669–74.
46. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect Dis.* 2007;7:29.
47. Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN, Turnidge JD. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacterial isolates from the Asia-Pacific region and an in vitro evaluation of the bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin: a SENTRY Program Report (2003–2004). *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:143–9.
48. Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Update of the in vitro activity of daptomycin tested against 6710 Gram-positive cocci isolated in North America (2006). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;61:235–9.
49. Mascio CT, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing Staphylococcus aureus cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:4255–60.
50. 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.
51. Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. In vitro activity of daptomycin against clinical isolates of Gram positive bacteria. *J Infect Chemother.* 2005;11:207–9.
52. Tyrrell KL, Citron DM, Warren YA, Fernandez HT, Merriam CV, Goldstein EJ. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, and penicillin against Clostridium difficile, C. perfringens, Finegoldia magna, and Propionibacterium acnes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2728–31.
53. Thorne GM, Alder J. Daptomycin: a novel lipopeptide antibiotic. *Clin Microbiol Newslett.* 2002;24:33–40.
54. Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on Enterococcus faecalis and Staphylococcus aureus demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca²⁺ and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:1710–6.
55. Balth AL, Ritz WJ, Bopp LH, Michelsen P, Smith RP. Activities of daptomycin and comparative antimicrobials, singly and in combination, against extracellular and intracellular Staphylococcus aureus and its stable small-colony variant in human monocyte-derived macrophages and in broth. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1829–33.
56. Roveta S, Marchese A, Schito GC. Activity of daptomycin on biofilms produced on a plastic support by Staphylococcus spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31:321–8.
57. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant Staphylococcus bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1656–60.
58. Edmiston Jr 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.
59. Marco F, De la Mária CG, Armero Y, Amat E, Soy D, Moreno A, et al. Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2538–43.
60. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on daptomycin resistance, with emphasis on resistance in Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis.* 2007;45:601–8.
61. Firsov AA, Smirnova MV, Lubenko IY, Vostrov SN, Portnoy YA, Zinner SH. Testing the mutant selection window hypothesis with Staphylococcus aureus exposed to daptomycin and vancomycin in an in vitro dynamic model. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1185–92.
62. 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.
63. 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.
64. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:240–5.
65. Krige JE, Lindfield K, Friedrich L, Otradovec C, Martone WJ, Katz DE, et al. Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2147–56.
66. Owens Jr RC, 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(Suppl 1):S6–S12.
67. Seaton RA. Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(Suppl 3):iii15–23.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Falagas ME, Giannopoulos 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.
72. Sakoulas G, Golan Y, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Daptomycin in the treatment of bacteremia. *Am J Med.* 2007;120(Suppl 1):S21–7.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Kennedy S, Chambers HF. Daptomycin (LY146032) for prevention and treatment of experimental aortic valve endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:1522–5.
78. 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.
79. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Campion M, Eisenstein BI, Vigliani GA, et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to Staphylococcus aureus: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1413–21.
80. Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med.* 2007;120(Suppl 1):S28–33.
81. Mohr JF, Friedrich LV, Yankelev S, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin[®] Outcomes Registry and Experience (CORE). *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Feb 5 [Epub ahead of print].
82. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3245–9.
83. Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med.* 2007;120(Suppl 1):S13–20.
84. Forrest GN, Donovan BJ, Lamp KC, Friedrich LV. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with documented gram-positive septic arthritis. *Ann Pharmacother.* 2008;42:213–7.
85. 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.
86. Rao N, Regalla DM. Uncertain efficacy of daptomycin for prosthetic joint infections: a prospective case series. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;451:34–7.
87. Falagas ME, Giannopoulos KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30:202–9.
88. Livermore DM. Future directions with daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(Suppl 3):iii41–9.
89. Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackerby KJ, Knapp AG, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1455–64.