



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Tratamiento con daptomicina en las infecciones complicadas de piel y partes blandas

José Barberán^{a,*} y M. Carmen Fariñas^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria, IFIMAV, Santander, España

RESUMEN

Palabras clave:

Daptomicina
Staphylococcus aureus
Infección de piel y tejidos blandos

Staphylococcus aureus, agente causal más frecuente de las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB), ha experimentado en los últimos años un aumento de la resistencia a meticilina y un descenso de la sensibilidad a vancomicina. Daptomicina, por su espectro y actividad microbiológica, farmacocinética, experiencia clínica y seguridad parece un antibiótico muy apropiado en el tratamiento de las IPTB, sobre todo en las producidas por *S. aureus* resistente a meticilina.

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

Daptomycin in complicated skin and soft tissue infections

ABSTRACT

Keywords:

Daptomycin
Staphylococcus aureus
Skin and soft tissue infections

In recent years, *Staphylococcus aureus*, the most commonly identified infectious agent causing skin and soft tissue infections (SSTIs), has shown an increase in methicillin resistance and decreased susceptibility to vancomycin. Because of its spectrum, microbiological activity, pharmacokinetics, and safety, as well as clinical experience in its use, daptomycin seems to be a highly appropriate antibiotic in the treatment of SSTIs, especially those produced by methicillin-resistant *S. aureus*.

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

Introducción

Las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) constituyen un amplísimo espectro de cuadros clínicos de distinto pronóstico que asientan en la piel, el tejido celular subcutáneo, el músculo y la fascia profunda. Se han clasificado atendiendo a criterios anatómicos (superficiales y profundas), patogénicos (primarias o secundarias) o de pronóstico (complicadas o no complicadas)¹.

De todo el gran número de microorganismos que pueden causar IPTB, *Staphylococcus aureus* es el más prevalente, lo cual está en relación directa con la colonización cutánea y de mucosas², ya que los patógenos acceden mayoritariamente a estos territorios a partir de soluciones de continuidad en la piel^{3,4}. En algunos estudios de vigilancia, *S. aureus* llega a suponer cerca del 40% del total de microorganismos⁵. *S. aureus* es la primera causa de los piodermas (impétigo, foliculitis, forúnculo y ántrax), la hidrosadenitis supurativa, la celuli-

tis, los abscesos musculares, la infección de la herida quirúrgica y de las úlceras^{6,7}. Además, puede formar parte de la flora que produce las fascitis necrosantes y en las infecciones por mordedura^{7,8}.

Una de las cuestiones a resolver en la aproximación a este tipo de infecciones, desde el punto de vista clínico, es conocer cuál es el agente causal, sobre todo en las graves⁸. Cuando se instaura el tratamiento empírico hay algunas características que conviene considerar. Con la excepción del síndrome de la piel escaldada, *S. aureus* tiende a causar IPTB caracterizadas por estar localizadas y producir pus, a diferencia de las estreptocócicas, que tienden a extenderse rápidamente^{1,6}. Aunque las IPTB por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) o resistente a meticilina (SARM) son indistinguibles, hay algunos datos que permiten sospechar la presencia de un SARM:

- Colonización o infección previa del paciente por este microorganismo.
- Prevalencia de la infección por SARM en el centro o unidad de hospitalización superior al 10%.
- Si se cumplen 2 o más de los siguientes aspectos: a) ingreso hospitalario en el último año o procedencia de una residencia geriátrica

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josebarberan@teleline.es (J. Barberán).

o centro sociosanitario con endemia de SARM; b) tratamiento con una quinolona en los 6 meses previos; c) paciente mayor de 65 años, y d) enfermo en programa de diálisis por insuficiencia renal crónica^{9,10}.

En las infecciones graves por SARM, el tratamiento inicial inapropiado se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte y aumento de la estancia hospitalaria y del coste sanitario¹¹⁻¹³. En los últimos años, sobre todo en Estados Unidos y de forma esporádica en España, se han descrito IPTB con tendencia a la necrosis producidas por cepas SARM de origen comunitario productoras de la leucidina de Pantón-Valentine¹⁴⁻¹⁹.

El tratamiento se basa en el drenaje quirúrgico y la administración de antimicrobianos, que se ha complicado por el paulatino aumento de las resistencias, como ha ocurrido en el caso de *S. aureus* y la meticilina desde su primera descripción en 1961. En la actualidad, aunque con variaciones entre centros e incluso dentro de éstos, la tasa de SARM en nuestro país se encuentra en torno al 30% y parece haberse estabilizado^{20,21}. Esto ha llevado a un mayor uso de vancomicina cuyas consecuencias han sido la aparición de las cepas VISA (*vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*), el fenómeno de la tolerancia y el aumento progresivo de la concentración mínima inhibitoria (CMI; MIC creep) no observado de momento con daptomicina, que limitan su utilidad²²⁻²⁵. Además, en varios estudios se ha observado una menor eficacia y un aumento de la mortalidad con vancomicina en infecciones causadas por *S. aureus* sensibles a este antibiótico pero con CMI₉₀ ≥ 1 mg/l²⁶. Por último, hay que señalar la emergencia de la resistencia de *S. aureus*, en particular de SARM, a linezolid, relacionado con mutaciones en proteínas ribosómicas (L3 y L4) o en la secuencia del 23S ARNr y más recientemente por la adquisición del gen *ctr* responsable de metilación del 23S ARNr, que también conlleva resistencia a retapamulina (antibiótico tópico utilizado en IPTB)²⁷⁻²⁹. De momento, los aislados de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la daptomicina son escasos debido a que en el mecanismo están implicados varios genes, entre los que destacan el gen *mprF* (*fntC*), que participan en la síntesis de lisilfosfatidilglicerol (LPG), *yycG* responsable de una histidincinasa cuya alteración afectaría al potencial de membrana, y *rpoB* y *rpoC*, que controlan las subunidades β y β' de la ARN polimerasa³⁰⁻³³. Además, la mayoría de los casos descritos tienen en común la administración previa y prolongada de vancomicina y, en muchos, la necesidad de desbridamiento quirúrgico³⁴.

Daptomicina en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos

Aspectos microbiológicos

Daptomicina es un lipopéptido con un perfil muy adecuado para el tratamiento de las IPTB. Tiene un espectro antimicrobiano que engloba a *S. aureus* (sensibles y resistentes a meticilina, VISA, tolerantes y con CMI de vancomicina ≥ 1 µg/ml) y *Streptococcus* spp., que son los cocos grampositivos más frecuentemente involucrados en este tipo de infecciones. Posee una actividad intrínseca frente a *S. aureus* superior al resto de los fármacos con esta indicación y una acción bactericida muy rápida³⁵⁻³⁷. En nuestro país se ha analizado *in situ* la sensibilidad de *Staphylococcus* spp. a daptomicina. En un estudio dentro del programa SENTRY con 815 *S. aureus*, 653 SASM y 180 SARM procedentes de bacteriemiás e infecciones respiratorias y de piel y partes blandas, todos los aislados fueron sensibles a daptomicina utilizando como punto de corte los establecidos por el CLSI³⁸. Los mismos resultados han sido obtenidos por Picazo et al en un estudio multicéntrico con participación de 40 hospitales en el que se incluyeron 775 aislados de *S. aureus*. La CMI₅₀ y CMI₉₀ para *S. aureus* fueron de 0,5 mg/l^{39,40}.

Algunos aspectos microbiológicos interesantes de daptomicina en las IPTB son: a) la acción bactericida sin lisis celular y menor respuesta inflamatoria, de potencial utilidad en cuadros clínicos media-

dos por toxinas como la leucocidina de Pantón-Valentine y las que producen el síndrome de la piel escaldada^{41,42}; b) el efecto sobre bacterias en fase vegetativa^{43,44} y la capacidad para eliminar biopelículas de *S. aureus* superior a la de otros antibióticos (linezolid, tigeciclina, minociclina, vancomicina y rifampicina) y que se potencia cuando se asocia a rifampicina^{44,46}, aplicables en las úlceras crónicas donde las biopelículas son un estándar, y c) penetración al interior de los monocitos (60% de la extracelular) con actividad frente a *S. aureus* (incluidas las variantes de colonia pequeña) mayor y más rápida que las de vancomicina y oxacilina, y que se beneficia de la asociación con gentamicina y rifampicina^{47,48}.

Farmacocinética

Desde el punto de vista farmacocinético destaca la penetración de daptomicina en la piel y partes blandas. La concentración en el líquido de vesículas dérmicas es de 9,4 y 14,5 mg/l en la primera y segunda hora, respectivamente, tras administrar 4 mg/kg durante 30 min. La C_{max} en estas estructuras es de 27,6 + 9,5 mg/l (77,5 + 8,3 mg/l en suero) a las 3-4 h⁴⁹. En el tejido subcutáneo sin inflamación, la concentración de daptomicina tras administrar 6 mg/kg es de 4,1 a 4,7 mg/l, similar a la plasmática libre y de 4 a 8 veces superior a la CMI para *S. aureus* (0,5-1 mg/l)^{38,50}. Además, su semivida de eliminación de unas 9 h permite administrar el antibiótico una vez al día⁵¹.

Experiencia clínica y tolerancia

Daptomicina a la dosis de 4 mg/kg/día ha sido comparada con vancomicina o penicilinas isoxazólicas (tratamiento estándar) con criterio de no inferioridad (diferencia < 10% en el límite superior del intervalo de confianza [IC] del 95% entre las tasas de éxito de los grupos) en 2 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en fase III, que incluyeron pacientes hospitalizados con IPTB complicadas. Las tasas de curación para daptomicina y los antibióticos comparadores en la valoración por intención de tratar y en la población clínicamente evaluable fueron similares, el 71,5 frente al 71,1% (IC del 95%, -5,8 a 5,0) y el 83,4 frente al 84,2% (IC del 95%, -4,0 a 5,6), respectivamente. En el análisis por microorganismos, el éxito en SARM fue del 75% para daptomicina y del 69% para vancomicina, y en SASM del 86% para daptomicina y del 87% para las penicilinas. La frecuencia y distribución de los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Este estudio pivotal fue el que permitió adquirir a daptomicina la indicación de IPTB (tabla 1)⁵². Este trabajo no fue diseñado para la valoración del tiempo de tratamiento; sin embargo, en él y en un análisis *post hoc*, un porcentaje significativo de pacientes con daptomicina necesitó menos tiempo de tratamiento para la curación (p < 0,0001)^{52,53}.

En otro subestudio del trabajo pivotal anterior se ha analizado la eficacia de daptomicina frente a vancomicina o penicilinas isoxazólicas en infecciones del pie diabético. Se incluyeron 103 pacientes evaluables con úlceras en sus pies infectadas mayoritariamente por *S. aureus* en forma monomicrobiana. En los resultados no hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento (tabla 1)⁵⁴. En un estudio del registro CORE 2004 (Cubicin Outcomes Registry and Experience), retrospectivo, observacional y multicéntrico, se incluyó a 577 pacientes con IPTB, de los que 522 fueron evaluables y 144 tenían infecciones complicadas. La documentación microbiológica se obtuvo en el 65% de los casos, aislándose SARM en 144 casos. La curación clínica global fue del 97%, y en el caso de las infecciones complicadas y no complicadas por SARM del 97 y del 99%, respectivamente. La mediana de duración del tratamiento fue de 12 días⁵⁵. En trabajos similares, CORE 2005 y EUCORE 2006-2008, las tasas de éxito fueron del 93 y el 84%, respectivamente⁵⁶. En otro estudio diseñado para evaluar el tiempo del tratamiento, 53 pacientes con IPTB complicadas tratados con daptomicina (4 mg/kg/día) fueron comparados con un grupo control histórico de 212 casos que habían recibido vancomicina. Las tasas de

Tabla 1
Estudios comparativos de daptomicina en infecciones de piel y tejidos blandos

Estudio	Dosis de daptomicina	Comparador	Eficacia	Tiempo resolución
Arbeit et al ⁵²	4 mg/kg/día	Vancomicina/penicilina	Similar	Menor con daptomicina
Lypski y Stoutenburgh ⁵⁴	4 mg/kg/día	Vancomicina/penicilina	Similar	-
Davis et al ⁵⁷	4 mg/kg/día	Vancomicina	Similar	Menor con daptomicina
Pertel et al ⁵⁸	4 mg/kg/día	Vancomicina	Similar	Similar
Katz et al ⁵⁹	10 mg/kg/día	Vancomicina/penicilina	Similar	Similar
Quist et al ⁶⁴	4 mg/kg/día	Vancomicina/teicoplanina	Similar	-

curación clínica al final del tratamiento fueron similares en ambos grupos, pero la duración del tratamiento antibiótico y de la estancia hospitalaria fue significativamente menor con daptomicina (4 días [rango 2-13] frente a 7-8 días [rango 3-19]), por lo que en el grupo de daptomicina, aunque el coste por medicamento fue superior, el total fue significativamente menor que en el de vancomicina (5.037 frente a 7.552 dólares; $p < 0,001$). Sin embargo, el porcentaje de pacientes con infección por SARM fue significativamente mayor en el grupo de vancomicina (el 75 frente al 42%; $p < 0,001$) (tabla 1)⁵⁷.

La eficacia junto a la rapidez en la resolución de los síntomas se ha valorado en un estudio comparativo, prospectivo, doble ciego de daptomicina (4 mg/kg/día) frente a vancomicina en el tratamiento de celulitis y erisipelas. En los resultados no se han observado diferencias significativas en ninguno de los objetivos: eficacia (el 94 frente al 90,2%; IC del 95%, -6,7 a 14,3) y tiempo para la resolución (6,1 frente a 6,2 días; $p = 0,847$). La CMI₉₀ de vancomicina en todos los aislados de *S. aureus* fue de 0,5-1 mg/l. La tolerancia de ambos fármacos fue buena (tabla 1)⁵⁸. Con esta misma finalidad se ha diseñado otro estudio piloto en el que se ha administrado daptomicina a dosis altas (10 mg/kg/día) durante un corto período, comparándola con vancomicina o penicilinas semisintéticas en IPTB complicadas, sin hallar tampoco diferencias significativas en la eficacia y en el tiempo de tratamiento. No obstante, la tendencia al éxito fue mejor durante más tiempo con el comparador (daptomicina, 75% -36/48-; comparador, 87,5% -42/48-; IC del 95%, -27,9 a 2,9). La duración media del tratamiento fue de 8 días. Tres pacientes con daptomicina tuvieron elevación de creatinina (CPK) > 500 U/l y síntomas musculares, y 2 insuficiencia renal con vancomicina (tabla 1)⁵⁹.

En datos obtenidos del registro CORE 2004, 104 pacientes que tenían infección del sitio quirúrgico (superficial 37%, profunda 37% y de órgano/espacio 27%) fueron tratados con daptomicina, alcanzando una tasa global de éxito del 91%. Además, en el tratamiento de rescate por mala respuesta a vancomicina se curaron 10 de 11 pacientes. Los efectos adversos fueron escasos y sólo 2 graves⁶⁰. En otro estudio prospectivo y no comparativo con daptomicina en infección del sitio quirúrgico, en el que se incluyó a 60 pacientes (30 con infección superficial y 30 con infección profunda), la curación global fue del 92% (100% en las superficiales y 83% en las profundas; IC del 95%, 0-33). *S. aureus* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (28/36 SARM). La tolerancia de daptomicina fue buena y únicamente se retiró en 2 casos sin que el motivo estuviera relacionado con el fármaco⁶¹.

En un metaanálisis de 4 estudios (3 ensayos clínicos y 1 estudio comparativo prospectivo) de daptomicina ($n = 688$) frente a vancomicina o penicilina semisintética, con inclusión de 1.557 pacientes, se ha observado una eficacia clínica y toxicidad similares, aunque en 2 de los estudios la curación fue significativamente más rápida en el grupo de daptomicina⁶². En otro metaanálisis de 14 trabajos en los que se incluyó a 1.840 pacientes se analizó la eficacia de 6 antibióticos en IPTB complicadas causadas por SARM. En el éxito alcanzado se refleja la mayor eficacia de los nuevos fármacos: vancomicina 74,7% (IC bayesiano del 95%, 64,1-83,5); dalbavancina 87,7% (IC bayesiano del 95%, 74,6-95,4); linezolid 84,4% (IC bayesiano del 95%, 76,6-90,6); telavancina 83,5% (IC bayesiano del 95%, 73,6-90,8); daptomicina

78,1% (IC bayesiano del 95%, 54,6-93,2), y tigeciclina 70,4% (IC bayesiano del 95%, 48,0-87,6)⁶³.

Por último, en un estudio en fase IIIb, aleatorizado y multicéntrico con inclusión de 189 pacientes con IPTB complicadas se ha comparado el tratamiento con daptomicina (4 mg/kg/día) con vancomicina o teicoplanina. El éxito clínico fue del 91,4% (53/58) con daptomicina y del 87,2% (41/47) con los glucopéptidos, que se consiguió en 4-10 días en el 75% de los pacientes que recibieron daptomicina y en el 62% de los del grupo comparador. En la valoración microbiológica, el éxito con daptomicina fue superior (el 98,2 frente al 90,7%) y mejor aún cuando el microorganismo causal fue *S. aureus* (el 83,3 frente al 61,3%; $p = 0,1332$). En los pacientes ancianos (≥ 65 años), el resultado clínico (el 88,9 frente al 76,5%) y microbiológico (el 100 frente al 81%) fue todavía más favorable para daptomicina. Los efectos adversos fueron generalmente leves o moderados. Los graves se observaron con mayor frecuencia con los glucopéptidos (el 16,3 frente al 7,2%). Resultados similares se observaron con la interrupción del tratamiento y los fracasos (el 9,8 frente al 3,1%). La elevación de la CPK se apreció en 5 casos del grupo comparador (una interrupción) y en 1 del grupo de daptomicina, que precisó la retirada del fármaco (tabla 1)⁶⁴.

Conclusiones

De todo lo expuesto anteriormente parece claro que daptomicina es un antibiótico muy apropiado para el tratamiento de las IPTB complicadas, sobre todo en caso de infección por SARM o sospecha de ésta. Así lo garantiza su espectro y actividad microbiológica, farmacocinética, eficacia clínica y seguridad. Además, parece que daptomicina consigue la curación en un tiempo significativamente menor que vancomicina, aspecto de relevancia desde el punto de vista económico y de la calidad de vida del paciente. Aunque la dosis estándar recomendada es de 4 mg/kg/día, debería ser superior (≥ 6 mg/kg/día) en caso de que se asocie bacteriemia, artritis u osteomielitis contigua e isquemia tisular, como sucede en el pie del diabético.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 3:iii35-44.
- Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:751-62.
- Begier EM, Frenette K, Barrett NL, Mshar P, Petit S, Boxrud DJ, et al. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1446-53.
- Koutkia P, Mylonakis E, Boyce J. Cellulitis: evaluation of possible predisposing factors in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;34:325-7.
- Moet GJ, Jones RN, Biedenbach DJ, Stilwell MG, Fritsche TR. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57:7-13.

6. Dryden MS. Skin and soft tissue infection: microbiology and epidemiology. *Intern J Antimicrob Agents*. 2009;34 S1:S2-7.
7. DiNubile MJ, Lipsky BA. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53 Suppl 2:ii37-50.
8. Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:501-13.
9. Mensa J, Barberán J, Linares P, Picazo JJ, Bouza E, Álvarez Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:234-58.
10. Rodríguez-Baño J, Domínguez MA, Blas Millán A, Borraz C, Pau González M, Almirante B, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1111-8.
11. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med*. 2006;34:2069-74.
12. Shorr AF, Micek ST, Kollef MH. Inappropriate therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resource utilization and cost implications. *Crit Care Med*. 2008;36:2335-40.
13. Edelsberg J, Berger A, Weber DJ, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:160-9.
14. Johnson JK, Khoie T, Shurland S, Kreisel K, Stine OC, Roghmann MC. Skin and soft tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 Clone. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1195-200.
15. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 13:19-24.
16. Broseta A, Chaves F, Rojo P, Otero JR. Emergencia de un clon de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina de origen comunitario en la población pediátrica del sur de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:31-5.
17. Manzur A, Domínguez AM, Pujol M, González MP, Limón E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:377-80.
18. Cobos-Triguero N, Pitart C, Marco F, Martínez JA, Almela M, López J, et al. Epidemiología y forma de presentación clínica de las infecciones originadas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina productor de leucocidina de Pantón-Valentine. *Rev Esp Quimioter*. 2010;23:93-9.
19. Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantón-Valentine leukocidin. *Laboratory Investigation*. 2007;87:3-9.
20. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. Grupo Español para el Estudio de Estafilococo. *Staphylococcus* spp. en España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:269-77.
21. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARSNet/Pages/Database.aspx>
22. Howden BP, Ward PB, Charles PG, Korman TM, 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.
23. 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.
24. Traczewski MM, Katz BD, Steenbergen JN, Brown SD. Inhibitory and bactericidal activities of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected from 1985 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1735-8.
25. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Agents*. 2007;60:788-94.
26. 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.
27. Locke JB, Finn J, Hilgers M, Morales G, Rahawi S, Kedar GC, et al. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the *cfr* methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:5337-43.
28. Morales G, Picazo JJ, Baos E, Candel FJ, Arribi A, Peláez B, et al. Resistance to linezolid is mediated by the *cfr* gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2010;50:821-5.
29. Sánchez-García M, De la Torre MA, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA*. 2010;303:2260-4.
30. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2137-45.
31. Boucher HW, Sakoulas G. Perspectives on daptomycin resistance, with emphasis on resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2007;45:601-8.
32. Yang SJ, Nast CC, Mishra NN, Yeaman MR, Fey PD, Bayer AS. Cell wall thickening is not a universal accompaniment of the daptomycin nonsusceptibility phenotype in *Staphylococcus aureus*: evidence for multiple resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3079-85.
33. Rubio A, Conrad M, Haselbeck RJ, Kedar GC, Brown-Driver V, Finn J, et al. Regulation of *mprF* by antisense RNA restores daptomycin susceptibility to daptomycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:364-7.
34. Van Hal SJ, Paterson DL, Gosbell IB. Emergence of daptomycin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomycin-naïve patient—a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:603-10.
35. 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;44:1062-66.
36. Huang YT, Liao CH, Teng LJ, Hsueh PR. Comparative bactericidal activities of daptomycin, glycopeptides, linezolid and tigecycline against blood isolates of Gram-positive bacteria in Taiwan. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:124-9.
37. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro bactericidal activity of daptomycin against staphylococci. *J Antimicrob Chemother*. 2002;49:467-70.
38. Loza E, Morosini MI, Pascual A, Tubau F, Alcalá J, Liñares J, et al. Actividad comparativa de daptomicina frente a microorganismos grampositivos: programa SENTRY España (2002-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:489-94.
39. Picazo JJ, Betriu C, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Gómez M, López F; the VIRIA Study Group. Activity of daptomycin against staphylococci collected from bloodstream infections in Spanish medical centres. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64:448-51.
40. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, López F, Gómez M; Grupo VIRIA. Actividad comparativa de la daptomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y frente a estafilococos coagulasa negativa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:13-6.
41. Cotroneo N, Harris R, Perlmutter N, Beveridge T, Silverman JA. Daptomycin exerts bactericidal activity without lysis of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2223-5.
42. English BK, Maryniw EM, Talati AJ, Meals EA. Diminished macrophage inflammatory response to *Staphylococcus aureus* isolates exposed to daptomycin versus vancomycin or oxacillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2225-7.
43. Lamp KC, Rybak MJ, Bailey EM, Kaatz GW. In vitro pharmacodynamic effects of concentration, pH, and growth phase on serum bactericidal activities of daptomycin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2709-14.
44. Mascio CTM, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:4255-60.
45. Smith K, Pérez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:374-8.
46. Parra-Ruiz J, Vidailac C, Rose WE, Rybak MJ. Activities of high-dose daptomycin, vancomycin, and moxifloxacin alone or in combination with clarithromycin or rifampin in a novel in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4329-34.
47. Baltch 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.
48. Begic D, Von Eiff C, Tsuji BT. Daptomycin pharmacodynamics against *Staphylococcus aureus* hemB mutants displaying the small colony variant phenotype. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:977-81.
49. 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.
50. Traummüller F, Schintler MV, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1252-7.
51. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1318-23.
52. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1673-81.
53. 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.
54. 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 Agents*. 2005;55:240-5.
55. Owens RC Jr, Lamp KC, Friedrich LV, Russo R. Postmarketing clinical experience in patients with skin and skin-structure infections treated with daptomycin. *Am J Med*. 2007;120:S6-12.
56. White B, Seaton RA. Complicated skin and soft tissue infections: literature review of evidence for and experience with daptomycin. *Infect Drug Resist*. 2011;4:115-27.
57. Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G Jr, Rose W, Wilson RF, et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1611-8.

58. Pertel PE, Eisenstein BI, Link AS, Donfrid B, Biermann EJA, Bernardo P, et al. The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erisipelas. *Int J Clin Pract.* 2009;63:368-75.
59. 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;62:1304-5.
60. Chamberlain RS, Culshaw DL, Donovan BJ, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of surgical site infections. *Surgery.* 2009;146:316-24.
61. Knapp AG, Kamepalli RK, Martone WJ, Yankelev S. Prospective, noncomparative study of daptomycin for the treatment of superficial and deep incisional surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2011;12:113-8.
62. Bliziotis IA, Plessa E, Peppas G, Falagas ME. Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2010;44:97-106.
63. Logman JF, Stephens J, Heeg B, Haider S, Cappelleri J, Nathwani D, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1565-78.
64. Quist RS, Fierlbeck G, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RI. Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections. *Intern J Antimicrob Agents.* 2012;39:90-1.