

## Editorial

# Daptomicina. Un antibiótico reevaluado

M. Gobernado

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

Existe una gran preocupación en todo el mundo por la adquisición de mecanismos de resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias, así como por los pocos fármacos disponibles para combatirlos, con la repercusión negativa que en términos de morbilidad, mortalidad y economía lleva todo esto consigo (1-4). Diversos organismos y sociedades científicas han dado la voz de alarma sobre el tema de las resistencias microbianas, vigilándolas, estudiando los mecanismos involucrados en ellas y los costes asociados, recomendando el uso racional de los antibióticos y promoviendo campañas de alerta sanitaria y educación ciudadana (2, 5-10).

En el caso de las bacterias grampositivas, preocupan especialmente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Al poco de introducirse la penicilina en medicina, e incluso antes, ya se detectaron cepas de *S. aureus* resistentes a ella (11, 12), y ahora lo son más del 90%. Para controlar la resistencia a la penicilina se diseñó la meticilina, disponible en el mercado en 1956 (13), pero pronto se detectaron cepas resistentes a ella que se extendieron con rapidez por Europa y Estados Unidos (12, 14); en España pasaron de un 2% en el año 1987 a más del 25% a principios de 2000 (15-17). Un recurso para el tratamiento de las infecciones por estas cepas resistentes a la meticilina fueron los glucopeptidos,

pero en 1996 comenzaron a aparecer cepas con sensibilidad intermedia a éstos (*S. aureus* VISA o GISA) (18, 19), y desde el año 2002 con resistencia total a la vancomicina (VRSA) (20). Otra preocupación añadida ha sido la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina en la comunidad social (21-26).

Las primeras resistencias de *S. pneumoniae* a la penicilina empezaron a detectarse en Sudáfrica en el año 1967 (27-30), y posteriormente se extendieron por todo el mundo (31, 32). Entre nosotros, las primeras cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina se observaron a partir de 1978, con un porcentaje inicial del 9% (33-35) que fue aumentando hasta estabilizarse en la década de 1990 alrededor del 35% (36, 37), para descender en la actualidad, posiblemente por efecto de la vacuna antineumocócica. Además, en 1999 se detectaron cepas de *S. pneumoniae* tolerantes a la vancomicina (38-40).

Ya en 1988 aparecieron en Inglaterra y Francia enterococos resistentes a la vancomicina y la teicoplanina (41, 42). El porcentaje de este tipo de cepas es bajo en Europa (en España inferior al 4%), pero es muy elevado (>35%) en Estados Unidos (43-45). Además, se han descrito cepas resistentes a los nuevos antibióticos quinupristina-dalfopristina y linezolid (46, 47).

Para combatir este problema de la resistencia de los grampositivos son necesarios nuevos antibióticos. Los últimos

comercializados para este fin han sido quinupristina-dalfopristina, la oxazolidinona linezolid, luego la gliciliciclina tigeciclina y recientemente la daptomicina, objeto de este editorial. Están en fase de aprobación o de estudio la telavancina, la oritavancina y la dalbavancina, y otras moléculas como la cefalosporina ceftobiprol, nuevos carbapenémicos, nuevas diaminopirimidinas, nuevas fluoroquinolonas como DC 159a, inhibidores de las topoisomerasas distintos de las fluoroquinolonas, agentes péptido-miméticos como las cerageninas, inhibidores de la síntesis de ácidos grasos, y otros (48).

La daptomicina es un antibiótico lipopéptido cíclico derivado de los productos de fermentación de *Streptomyces roseosporus* (DrugBank BTD-00111). Fue descubierto, a principios de los años 1980, por los investigadores de la Compañía Eli Lilly (compuesto LY 146032) (49-53). Los primeros ensayos clínicos de fase I/II, llevados a cabo durante la década de 1990, mostraron buenos resultados en el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias grampositivas, tales como bacteriemias, endocarditis e infecciones de la piel y los tejidos blandos. No obstante, las dosis usadas (4 mg/kg/12 h, i.v.) se asociaban con efectos adversos en los músculos esqueléticos (mialgia y miositis) y elevación de la creatinina-fosfoquinasa (CPK), de tal manera que los ensayos clínicos fueron disminuyendo hasta el año 1993, cuando Eli Lilly decidió suspender su desarrollo. Posteriormente, en 1997, los derechos del antibiótico fueron adquiridos por Cubist Pharmaceuticals, cuyos investigadores revisaron su farmacocinética y modificaron la dosis y la pauta de administración, lo cual se acompañó de una disminución de los efectos secundarios. En 1999 se iniciaron nuevos ensayos clínicos.

La aprobación de la daptomicina para uso clínico fue concedida por la FDA (*Food and Drugs Administration*) americana en septiembre de 2003, y por la EMA (*European Medicines Agency*) en enero de 2006. En la actualidad está comercializada por varios laboratorios, en España por Novartis.

La daptomicina tiene una estructura única, formada por un lipopéptido cíclico con 13 aminoácidos, 10 de los cuales forman parte del ciclo, y una cadena lateral de ácido N-decanoico, determinante para la actividad antibacteriana. Esta estructura confiere al antibiótico un mecanismo de acción nuevo y diferente al de otros fármacos. Se une a la membrana citoplasmática bacteriana por un mecanismo dependiente del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), sin penetrar en el interior de la célula, causando una rápida despolarización de ésta, con pérdida de su potencial, eliminación de  $\text{K}^+$  e inhibición de las proteínas y de la síntesis de DNA y RNA, lo que lleva a la muerte celular sin lisis bacteriana, hecho importante pa-

ra evitar hiperreacciones secundarias del organismo humano (inflamatorias e inmunitarias) a las sustancias resultantes (54-63).

La acción de la daptomicina es bactericida y rápida, dependiente de la dosis. Este efecto bactericida es mayor del 99,9%, al cabo de una hora, para *S. aureus* tanto sensibles como resistentes a la meticilina. El efecto postantibiótico para las bacterias grampositivas es de 6 a 8 horas, más largo que el de la vancomicina. Debido a su particular mecanismo de acción, la daptomicina no presenta resistencia cruzada con otros antibióticos y es activa sobre las bacterias en crecimiento y en fase estacionaria, lo cual resulta útil frente a bacterias durmientes en tejidos profundos y biopelículas (64). Hay que señalar que la daptomicina es activa sobre las bacterias grampositivas resistentes al linezolid, la vancomicina, la teicoplanina y quinupristina-dalfopristina (65-68). Se ha observado sinergia entre la daptomicina y los aminoglucósidos, los betalactámicos y la rifampicina sobre cepas de *S. aureus* y *Enterococcus* spp., tanto sensibles como resistentes a la meticilina y a la vancomicina, respectivamente (69-72).

Durante la fase de ensayos clínicos se detectaron escasas cepas resistentes a la daptomicina: tres *S. aureus*, un *E. faecalis* y un *E. faecium*. Se estima que la tasa de mutaciones para conferir resistencia está entre  $10^{-9}$  y  $10^{-10}$ . Aunque esta tasa es baja, como ocurre con todos los antibióticos ya se han descrito en la literatura científica algunos casos de cepas resistentes (73-77).

El espectro de actividad *in vitro* de la daptomicina abarca la mayoría de las bacterias patógenas grampositivas, incluyendo los aislamientos resistentes a la meticilina y los glucopéptidos, entre ellas *S. aureus* (incluso los resistentes a la meticilina) con  $\text{CMI}_{90}$  de 0,25-1 mg/l, *Staphylococcus epidermidis* (incluso los resistentes a la meticilina), *Staphylococcus haemolyticus*, *E. faecalis*, *E. faecium* (incluso los resistentes a la vancomicina) con  $\text{CMI}_{90}$  de 1-2 mg/l, *S. pneumoniae* (sensibles y resistentes a la penicilina) con  $\text{CMI}_{90}$  de 0,06-0,12 mg/l, *Streptococcus* spp. (incluyendo *Streptococcus viridans*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus pyogenes*, sensibles o resistentes a los macrólidos) con  $\text{CMI}_{90}$  de 0,06-0,5 mg/l, *Corynebacterium jeikeium* con  $\text{CMI}_{90}$  de 0,25 mg/l, *Bacillus subtilis* con  $\text{CMI}_{90}$  de 0,25-2 mg/l, y anaerobios (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Fingoldia magna*, *Anaerococcus prevotii*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus magnus*) con  $\text{CMI}_{90} \leq 0,12$ -2 mg/l, con mejor actividad que la vancomici-

na, la clindamicina y el moxifloxacino. La actividad sobre *Listeria monocytogenes* es pobre, con  $\text{CMI}_{90}$  de 16 mg/l (65-67, 73, 78-88).

Los puntos de corte establecidos en la actualidad para considerar las cepas sensibles o resistentes a la daptomicina son:  $\leq 1$  mg/l para *Staphylococcus*, 1-2 mg/l para *S. pneumoniae*,  $\leq 1$  mg/l para *Streptococcus* spp. y 1-4 mg/l para *Enterococcus*, aunque todavía siguen en discusión (89, 90). Debido a su mecanismo de acción, dependiente del calcio, es necesario incorporar este elemento en los medios de cultivo con que se realicen las pruebas de sensibilidad *in vitro*: agar, discos (en estudio) y tiras de *E-test*<sup>®</sup> (vg. 50 mg/ml de cloruro cálcico en el agar Mueller-Hinton) (52, 90-93).

La farmacocinética de la daptomicina, a dosis de 4 a 12 mg/kg/24 h i.v., generalmente es lineal e independiente del tiempo; el estado estacionario se alcanza tras la tercera dosis. La dosificación habitual para adultos voluntarios sanos, 4 mg/kg/24 h, arroja los siguientes parámetros:  $C_{\max}$  57 mg/l,  $\text{ABC}_{0-24}$  425 mg/h/l,  $V_d$  0,1 l/kg, unión a las proteínas plasmáticas (reversible)  $>90\%$ , y  $t_{1/2}$  8-9 horas. El  $\text{Cl}_t$  es de 8,3 ml/h/kg, preferentemente renal, 75%, con un 50% de antibiótico activo, y con un  $\text{Cl}_{cr} <30$  ml/min (87,6%), incluyendo los enfermos sometidos a hemodiálisis (85,9%) y diálisis peritoneal ambulatoria (83,5%). Esta vía de eliminación indica que en los enfermos con insuficiencia renal grave ( $\text{Cl}_{cr} <30$  ml/min) hay que ajustar la dosis del antibiótico, siendo recomendable la de 4 mg/kg/48 h. Un 5,7% de la dosis administrada se recupera en las heces. La forma de presentación del fármaco es en viales de 350 mg de polvo liofilizado concentrado, para solución a administrar en perfusión intravenosa durante unos 30 minutos. La daptomicina no inhibe ni induce las isoformas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450, y tampoco es metabolizada por los microsomas hepáticos (94-99).

La daptomicina es inactivada *in vitro* por el tensioactivo pulmonar, lo que explicaría los resultados de los ensayos clínicos en neumonía, en los que no alcanzó los criterios de no inferioridad frente a los antibióticos comparados (100).

Según la farmacocinética, el cociente  $\text{AUC}_{24}/\text{CMI}_{90}$  de la daptomicina es más favorable que el de la vancomicina para que no aparezcan resistencias *in vivo* (ventana de selección de mutantes) (101).

No se ha establecido la farmacocinética en los menores de 18 años.

La daptomicina ha sido aprobada para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos. Su aprobación se basó fundamentalmente en dos ensayos clínicos (estudios 98-01 y 99-01), aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, comparativos y ciegos para el investigador. Ambos fueron similares en su diseño, pero los enfermos diferían

en sus características en cuanto a historia de diabetes y enfermedad vascular periférica (102). El primero se llevó a cabo inicialmente en Estados Unidos y Sudáfrica, y el segundo en hospitales fuera de Estados Unidos. Todos los enfermos tenían infecciones de la piel y los tejidos blandos documentadas sin bacteriemia (heridas, abscesos, úlceras y otras). A los pacientes, todos adultos, se les administró daptomicina (4 mg/kg/24 h, i.v.) o vancomicina (1 g/12 h, i.v.) o una penicilina antipenicilinasas (nafcilina, oxacilina, cloxacilina o flucloxacilina, 4 a 12 g i.v. diarios). En caso de insuficiencia renal ( $\text{Cl}_{cr}$  entre 30 y 70 ml/min) se ajustó la dosis de daptomicina. Después de cuatro días de tratamiento intravenoso, si se observaba mejoría se podía cambiar a la vía oral. Entre los dos estudios se incluyeron 534 enfermos tratados con daptomicina y 558 tratados con los antibióticos comparados. Un 89,7% recibieron únicamente terapia intravenosa. En el estudio 98-01, en los pacientes con intención de tratar, el éxito clínico en los que recibieron daptomicina fue del 62,5%, frente al 60,9% de los tratados con los antibióticos comparados. En los enfermos clínicamente evaluables los resultados favorables fueron del 76,0% y el 76,7%, respectivamente. En el estudio 99-01, la tasa de curaciones en los pacientes con intención de tratar fue del 80,4% en los que recibieron daptomicina y del 80,5% en los tratados con los comparados; y del 89,9% frente al 90,4% en aquéllos clínicamente evaluables. La erradicación global de los microorganismos (daptomicina frente a comparados) fue la siguiente: *S. aureus* sensible a meticilina 85,9% y 87,0%, *S. aureus* resistente a meticilina 75,0% y 69,4%, *S. pyogenes* 94% y 90,9%, *S. agalactiae* 85,2% y 75,9%, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* 100% y 81,8%, y *E. faecalis* sensible a la vancomicina 73,0% y 75,5%.

En otro estudio se ha probado la eficacia de la daptomicina en el tratamiento de los enfermos con bacteriemia por *S. aureus*, con o sin endocarditis (103). El estudio, aleatorizado, controlado, multicéntrico, multinacional y abierto, se llevó a cabo en adultos que tuvieron al menos un hemocultivo positivo para *S. aureus*. Los enfermos recibieron daptomicina (6 mg/kg/24 h, i.v.) o terapia estándar con una penicilina antipenicilinasas (2 g/4 h, i.v.) o vancomicina (1 mg/kg/8 h, i.v.), durante los primeros cuatro días. Ambas ramas recibieron también gentamicina (1 mg/kg/8 h, i.v.) los primeros cuatro días. Se excluyeron del estudio los enfermos con neutropenia grave, neumonía, bacteriemia polimicrobiana, osteomielitis e insuficiencia renal ( $\text{Cl}_{cr} <30$  ml/min), y aquellos en que estuviera programado retirar válvulas cardíacas o material extraño vascular en los cuatro días siguientes a la primera dosis. Para clasificar los enfermos con posible endocarditis se usaron los criterios de la clasificación modificada de Duke (posible, definitiva o no endocarditis).

El antibiótico comparado se eligió en función de la sensibilidad de *S. aureus* a la meticilina, y la duración del tratamiento de acuerdo con el diagnóstico clínico del investigador. El diagnóstico final y el resultado del tratamiento (test de curación a las seis semanas de la última dosis) los estableció un comité independiente. En el estudio se incluyeron 246 enfermos mayores de 18 años (124 con daptomicina y 122 con los comparados), de 48 centros de Estados Unidos y Europa. De los pacientes con intención de tratar, 120 recibieron daptomicina y 115 los antibióticos a comparar (62 penicilina antipenicilinasas, con o sin vancomicina, y 53 vancomicina sola). Un 38% de los enfermos tuvieron bacteriemia por *S. aureus* resistente a la meticilina. En la valoración final se incluyeron 182 enfermos con bacteriemia (121 complicada y 61 no complicada) y 53 con endocarditis (35 del lado derecho y 18 del izquierdo). Los resultados clínicos en la evaluación final del test de curación (daptomicina frente a comparado), de acuerdo con los patógenos aislados (a), el diagnóstico inicial (b) y el diagnóstico final (c), fueron los siguientes: a) *S. aureus* sensible a la meticilina 42,2% y 48,6%, *S. aureus* resistente a la meticilina 44,4% y 31,8%; b) endocarditis definitiva o posible 45,6% y 40,7%, no endocarditis 40,0% y 45,8%; c) bacteriemia no complicada 56,3% y 55,2%, bacteriemia complicada 43,3% y 37,7%, endocarditis del lado derecho no complicada 50,0% y 25,0%, endocarditis del lado derecho complicada 38,5% y 50,5%, y endocarditis del lado izquierdo 11,1% y 22,2%. Por tanto, la daptomicina (6 mg/kg/24 h, i.v.) no fue inferior al tratamiento estándar para la bacteriemia y la endocarditis del lado derecho causadas por *S. aureus*. Según estos datos, la daptomicina puede incluir entre sus indicaciones, sola o asociada a otros antibióticos, el tratamiento de las bacteriemias causadas por *S. aureus* sensibles y resistentes a la meticilina, incluyendo las asociadas a endocarditis del lado derecho; sin embargo, su eficacia en las endocarditis del lado izquierdo no se ha demostrado. Esta indicación de bacteriemia y endocarditis por *S. aureus* fue aprobada en Estados Unidos por la FDA en junio de 2006.

Posteriormente se han publicado más estudios aislados sobre la daptomicina en bacteriemias por *E. faecium* resistente a la vancomicina, y por otros enterococos multirresistentes, con buenos resultados; y sola o asociada a vancomicina y rifampicina se ha estudiado en casos de infecciones graves de prótesis óseas por *S. aureus* y *Staphylococcus* spp. (sensibles o resistentes a la meticilina), con resultados irregulares, sugiriendo los autores que la usaron en monoterapia que la dosis de 4 mg/kg/24 h puede ser insuficiente para estas infecciones (104-107).

Los efectos adversos de la daptomicina, con la dosificación actual, son moderados, pero se debe tener en cuenta que se han detectado en la fase de ensayos clínicos, en la cual los enfermos son observados cuidadosamente. La mayor parte de estos efectos adversos, en cerca de 2000 pacientes, fueron leves o moderados. Sólo en un 2,8% de los enfermos con infecciones de la piel y los tejidos blandos se retiró el antibiótico por esta causa, en comparación con el 3,0% de los que recibieron los otros fármacos. En los enfermos tratados por bacteriemia-endocarditis hubo que suspender la daptomicina en el 16,7%, y en el 18,1% del grupo con los antibióticos comparados. Los principales efectos adversos de la daptomicina son estreñimiento, náuseas, diarrea, cefalea y dolor en el sitio de la inyección (5% a 6%), seguidos de vómitos, insomnio, mareos, prurito y anemia (2% a 4%), y otros en menor proporción, semejantes o inferiores a los causados por los antibióticos comparados. Las enzimas hepáticas fueron anormales en un 3% y la elevación de la CPK se observó en un 2,8%. Sólo en el 0,2% de los enfermos tratados por infecciones de la piel y los tejidos blandos se encontró una asociación entre la elevación de la CPK (más de cuatro veces) y dolor o debilidad muscular, síntomas que se normalizaron a los siete a diez días de suspender el tratamiento. En el grupo de los antibióticos que sirvieron de comparación hubo más casos de disfunción renal que en el de los tratados con daptomicina: 26,3% frente a 11% (98, 99). No obstante, se han descrito casos aislados de miopatía reversible, fallo renal y hepatotoxicidad atribuibles a la daptomicina (108-110).

Por precaución, debe controlarse la actividad anticoagulante de la warfarina en los enfermos que reciban concomitantemente daptomicina, así como suspender temporalmente la administración de la reductasa HMG-CoA. No están probados sus efectos en los menores de 18 años, y ante la falta de datos no se recomienda el uso de daptomicina durante el embarazo y la lactancia, ni en pediatría.

En resumen, el interés actual de la daptomicina se basa en su actividad sobre las bacterias grampositivas, aerobias y anaerobias, multirresistentes a otros antibióticos, como *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, *S. aureus* y *Staphylococcus* spp. resistentes a la meticilina o a los glucopéptidos, aunque es recomendable la realización de estudios microbiológicos para una indicación correcta del fármaco. A su actividad se suman un mecanismo antibacteriano distinto, una estructura química diferente a la de otros antibióticos que evita la resistencia cruzada, una acción bactericida rápida sobre bacterias tanto en reposo como en fase de crecimiento, una mínima respuesta inflamatoria e inmunitaria, y unas dosis mejor ajustadas que las iniciales de investigación del fármaco, que determinan mayor seguridad,

pocos efectos adversos y fácil posología (una vez al día). Este antibiótico, reevaluado ante la actual necesidad de combatir las bacterias grampositivas multirresistentes, debe formar parte de los formularios hospitalarios, por ahora para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos causadas por grampositivos, en las que su eficacia ha sido probada en estudios clínicos bien realizados. Otros antibióticos con la misma indicación son la vancomicina, la teicoplanina y el linezolid, con un espectro semejante al de la daptomicina, y la tigeciclina, de amplio espectro; en general todos ellos son bacteriostáticos y con efectos adversos moderados (mayores para la vancomicina por su posible neurotoxicidad y nefrotoxicidad). El coste del tratamiento por día es inferior al de linezolid, teicoplanina y tigeciclina, pero superior al de vancomicina.

El uso de la daptomicina en endocarditis todavía no está aprobado en nuestro medio. No está indicada en las neumonías por el efecto del tensioactivo pulmonar, ni en los menores de 18 años ni en la mujer embarazada o en periodo de lactancia. En caso de infecciones mixtas debe asociarse a otros antibióticos adecuados para los microorganismos correspondientes. La vigilancia en la fase IV del antibiótico, en una situación más real que la de los ensayos clínicos, ayudará a conocer en profundidad la utilidad clínica de la daptomicina y sus efectos adversos, pero en un futuro próximo es probable que vaya sustituyendo de manera progresiva a la vancomicina en las prescripciones de nuestros hospitales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Crowcroft, N.S., Catchpole, M. *Mortality from methicillin-resistant Staphylococcus aureus in England and Wales: Analysis of death certificates*. BMJ 2002; 325: 1390-1391.
2. Levy, S.B. *The challenge of antibiotic resistance*. Sci Am 1998; 11: 46-53.
3. Cosgrove, S.E., Carmeli, Y. *The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes*. Clin Infect Dis 2003; 36: 1433-1437.
4. Plowman, R. *The socioeconomic burden of hospital acquired infection*. Euro Surveill 2000; 5: 49-50.
5. Shlaes, D.M., Gerding, D.N., John, F.F. Jr. y cols., Society for Healthcare Epidemiology of American and Infectious Diseases Society of America. Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance. *Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals*. Clin Infect Dis 1997; 25: 584-599.
6. IDSA (Infectious Diseases Society of America). *Bad bugs, no drugs. As antibiotic discovery stagnates, a public health crisis brews*. Disponible en <http://www.idsociety.org/>.
7. IDSA (Infectious Diseases Society of America). *Bad bugs, no drugs executive summary. Antibiotic-resistant bacterial pathogens: Why we are concerned?* Disponible en <http://www.idsociety.org/>.
8. NNIS. *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003*. Am J Infect Control 2003; 31: 481-498.
9. Diekema, D.J., BootsMiller, B.J., Vaughn, T.E. y cols. *Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals*. Clin Infect Dis 2004; 38: 78-85.
10. Goosens, H., Ferech, M., Stichele, R.V. y cols., ESAC Group. *Outpatients antibiotic use in Europe and association with resistance; a cross-national database study*. Lancet 2005; 365: 579-587.
11. Abraham, E.P., Chain, E. *An enzyme from bacteria able to destroy penicillin*. Nature 1940; 146: 837.
12. Jevons, M.P. *'Celbenin'-resistant staphylococci*. BMJ 1961; 1: 124-125.
13. Douthawaite, A.H., Trafford, J.A.P. *A new synthetic penicillin*. BMJ 1960; 687-690.
14. Barber, M. *Methicillin resistant staphylococci*. J Clin Pathol 1961; 14: 385-393.
15. Bouza, E., Martínez-Beltrán, J. y Grupo de Trabajo para el Estudio de los Estafilococos. *Estudio multicéntrico sobre la prevalencia de estafilococos en España*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1988; 6: 68-79.
16. Oteo, J., Cruchaga, S., Campos, J., Sáez, A., Baquero, F. *Antibiotic resistance in blood isolates of Staphylococcus aureus in 31 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000)*. Med Clin 2002; 119: 361-365.
17. Cuevas, O., Cercenado, E., Vindel, A. y cols., Spanish Group for the Study of Staphylococcus. *Evolution of the antimicrobial resistance of Staphylococcus spp. in Spain: Five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4240-4245.
18. Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T. y cols. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strains with reduced vancomycin susceptibility*. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 135-136.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Sievert, D.M., Boulton M.S., Stolman, G. y cols. *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin - United States, 2002*. MMWR 2002; 51: 565-567.
20. Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin - Illinois, 1999*. MMWR 2000; 48: 1165-1167.
21. Kazakova, S.V., Hageman, J.C., Matava, M. y cols. *A clone of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among professional football players*. N Engl J Med 2005; 352: 468-475.
22. Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, M.C. y cols. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Panton-Valentine leukocidin genes: Worldwide emergence*. Emerg Infect Dis 2003; 9: 978-984.
23. Morin, C.A., Hadler, J.L. *Population-based incidence and characteristics of community-onset Staphylococcus aureus infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998*. J Infect Dis 2001; 184: 1029-1034.
24. Moellering, R.C. Jr. *The growing menace of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 2005; 144: 368-370.
25. Creech, C.B., Kernodle, D.S., Alsentzer, A., Wilson, C., Edwards, K.M. *Increasing rates of nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in healthy children*. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 617-621.
26. Miller, L.G., Perdreau-Remington, F., Rieg, G. y cols. *Necrotizing fasciitis caused by community associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Los Angeles*. N Engl J Med 2005; 352: 1445-1453.

27. Hansman, D., Bullen, M.M. *A resistant pneumococcus*. Lancet 1967; ii: 264-265.
28. Appelbaum, P.C., Koornhof, H.J., Jacobs, M. y cols. *Multiple-antibiotic resistance of pneumococci: South Africa*. MMWR 1977; 26: 285-286.
29. Appelbaum, P.C., Bhamjee, A., Scragg, J.N. y cols. *Streptococcus pneumoniae resistant to penicillin and chloramphenicol*. Lancet 1967; ii: 995-997.
30. Jacobs, M.R., Koornhof, H.J., Robins-Browne, R.M. y cols. *Emergence of multiply resistant pneumococci*. N Engl J Med 1978; 299: 725-740.
31. Appelbaum, P.C. *World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci*. Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 367-377.
32. Muñoz, R., Coffey, T.J., Daniels, M. y cols. *Intercontinental spread of a multiresistant clone serotype 23F Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1991; 164: 302-306.
33. Casal, J. *Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae: Serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 1982; 22: 222-225.
34. Gobernado, M., Igual, R., Marco, V. y cols. *Infecciones neumocócicas. Epidemiología, serogrupos y resistencias*. Med Clin (Barc.) 1983; 80: 54-59.
35. Liñares, J., Garau, J., Domínguez, G., Pérez, J.L. *Antibiotic resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae from patients with community acquired pneumococcal disease*. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23: 545-547.
36. Fenoll, A., Martín-Bourgon, C., Muñoz, R. y cols. *Serotype distribution and antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae isolates producing systemic infections in Spain, 1979-1989*. Rev Infect Dis 1991; 13: 56-60.
37. Liñares, J., Pallarés, R., Alonso, T. y cols. *Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of PNE in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain*. Clin Infect Dis 1992; 15: 99-105.
38. Novak, R., Henriques, B., Charpentier, E., Normak, S., Tuomanen, E. *Emergence of vancomycin tolerance in Streptococcus pneumoniae*. Nature 1999; 399: 590-593.
39. McCullers, J.A., English, B.K., Novak, K. *Isolation and characterization of vancomycin-tolerant Streptococcus pneumoniae from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence meningitis*. J Infect Dis 2000; 181: 369-373.
40. Henriques, B., Novak, R., Ortqvist, A. y cols. *Clinical isolates of Streptococcus pneumoniae that exhibited tolerance of vancomycin*. Clin Infect Dis 2001; 32: 552-558.
41. Uttley, A.H., Collins, C.H., Naidoo, J. y cols. *Vancomycin resistant enterococci*. Lancet 1988; i: 57-58.
42. Leclercq, R., Derlot, E., Duval, J. y cols. *Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium*. N Engl J Med 1988; 319: 157-161.
43. Schouten, M.A., Voss, A., Hoogkamp, J.A., European VRE Study Group. *Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2542-2546.
44. Sahn, D.F. *Antimicrobial resistance among enterococci: A view from US clinical laboratories*. 1<sup>st</sup> International ASM Conference on Enterococci. Banff, Alberta, Canada, 2000.
45. Kauffman, C.A. *Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections*. J Antimicrob Chemother 2003; 51(Suppl. S3): iii23-iii30.
46. Chow, J.W., Donahedian, S.M., Zervos, M.J. *Emergence of increased resistance to quinupristin/dalfopristin during therapy for Enterococcus faecium bacteremia*. Clin Infect Dis 1997; 24: 90-91.
47. Mutnick, A.H., Enne, V., Jones, R.N. *Linezolid resistance since 2001: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*. Ann Pharmacother 2003; 37: 769-774.
48. García-Rodríguez, J.A., Muñoz Bellido, J.L. *¿Dispondremos de antimicrobianos adecuados frente a Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina?* Rev Esp Quimioterap 2006; 19: 313-316.
49. Debono, M., Barnhart, M., Carrell, C.B., Hoffman, J.A., Hamill, R.L. 20<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, La, 1980; abstr. 68.
50. Counter, F.T., Ensminger, P.W., Howard, L.C. 20<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, La, 1980; abstr. 69.
51. Eliopoulos, G.M., Thauvin, C., Gerson, B., Moellering, R.C. *In vitro activity and mechanism of action of A21978C1, a novel cyclic lipopeptide antibiotic*. Antimicrob Agents Chemother 1985; 25: 357-382.
52. Eliopoulos, G.M., Willey, S., Reiszner, E. y cols. *In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic*. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30: 532-535.
53. Tally, F.P., DeBruin, M.F. *Development of daptomycin for Gram-positive infections*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 523-526.
54. Lakey, J.H., Ptak, M. *Fluorescence indicates a calcium-dependent interaction between the lipopeptide antibiotic LY146032 and phospholipid membranes*. Biochemistry 1988; 27: 4639-4645.
55. Canepari, P., Boaretti, M., Del Mar Lleo, M., Satta, G. *Lipoteichoic acid as a new target for activity of antibiotics: Mode of action of daptomycin (LY146032)*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 1220-1226.
56. Alborn, W.E., Allen, N.E., Preston, D.A. *Daptomycin disrupts membrane potential in growing Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 2282-2287.
57. Allen, N.E., Alborn, W.E., Hobbs, J.N. *Inhibition of membrane potential-dependent amino acid transport by daptomycin*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 2639-2642.
58. Boaretti, M., Canepari, P., Lleo, M., Satta, G. *The activity of daptomycin on Enterococcus faecium protoplasts: Indirect evidence supporting a novel mode of action on lipoteichoic acid synthesis*. J Antimicrob Chemother 1993; 31: 227-235.
59. Boaretti, M., Canepari, P. *Identification of daptomycin-binding proteins in the membrane of Enterococcus hirae*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2068-2072.
60. Silverman, J.A., Perlmutter, N.G., Shapiro, H.M. *Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2538-2544.
61. Jung, D., Rozek, A., Okon, M., Hancock, R.E. *Structural transitions as determinants of the action of the calcium-dependent antibiotic daptomycin*. Chem Biol 2004; 11: 949-957.
62. Ball L.J., Goult, C.M., Donarski, J.A., Micklefield, J., Ramesh, V. *NMR structure determination and calcium binding effects of lipopeptide antibiotic daptomycin*. Org Biomol Chem 2004; 2: 1872-1878.
63. Miao, V., Coeffet-LeGal, M.F., Brian, P. y cols. *Daptomycin biosynthesis in Streptomyces roseosporus: Cloning and analysis of the gene cluster and revision of peptide stereochemistry*. Microbiology 2005; 151: 1507-1523.

64. Edmiston, C.E. Jr., Goheen, M.P., Seabrook, G.R. y cols. *Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to bio-medical devices*. Am J Surg 2006; 192: 344-354.
65. Critchley, I.A., Draghi, D.C., Sahm, D.F. y cols. *Activity of daptomycin against susceptible and multidrug-resistant Gram-positive pathogens collected in the SECURE study (Europe) during 2000-2001*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 639-649.
66. Anastasiou, D.M., Thornem G.M., Luperchiom, S.A., Alderm, J.D. *In vitro activity of daptomycin against clinical isolates with reduced susceptibilities to linezolid and quinupristin/dalfopristin*. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 385-388.
67. Wootton, M., Macgowan, A.P., Walsh, T.R. *Comparative bactericidal activity of daptomycin and vancomycin in Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to glycopeptides (GISA) and heterogeneous (hGISA)*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 4195-4197.
68. Diederer, B.M., Van Duijn, I., Willemse, P., Kluytmans, J.A. *In vitro activity of daptomycin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus, including heterogeneously glycopeptide-resistant strains*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3189-3191.
69. Rand, K.H., Houck, H. *Daptomycin synergy with rifampicin and ampicillin against vancomycin-resistant enterococci*. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 530-532.
70. Rand, K.H., Houck, H.J. *Synergy of daptomycin with oxacillin and other beta-lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2871-2875.
71. Pankey, G., Ashcraft, D., Patel, N. *In vitro synergy of daptomycin plus rifampin against Enterococcus faecium resistant to both linezolid and vancomycin*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 5166-5168.
72. DeRyke, C.A., Sutherland, C., Zhang, B., Nicolau, D.P., Kuti, J.L. *Serum bactericidal activities of high-dose daptomycin with and without coadministration of gentamicin against isolates of Staphylococcus aureus and Enterococcus species*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3529-3534.
73. Wiedemann, B. *Test results: Characterising the antimicrobial activity of daptomycin*. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 8): 9-14.
74. Green, M.R., Anasetti, C., Sandin, R.L., Rolfe, N.E., Greene, J.N. *Development of daptomycin resistance in a bone marrow transplant patient with vancomycin-resistant Enterococcus durans*. J Oncol Pharm Pract 2006; 12: 179-181.
75. Kaatz, G.W., Lundstrom, T.S., Seo, S.M. *Mechanisms of daptomycin resistance in Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 280-287.
76. Friedman, L., Alder, J.D., Silverman, J.A. *Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2137-2145.
77. Mariani, P.G., Sader, H.S., Jones, R.N. *Development of decreased susceptibility to daptomycin and vancomycin in a Staphylococcus aureus strain during prolonged therapy*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 481-483.
78. Snyderman, D.R., Jacobus, N.V., McDermott, L.A., Lonks, J.R., Boyce, J.M. *Comparative in vitro activities of daptomycin and vancomycin against resistant gram-positive pathogens*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3447-3450.
79. Rybak, M.J., Hershberger, E., Moldovan, T., Grucz, R.G. *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: 1062-1066.
80. King, A., Phillips, I. *The in vitro activity of daptomycin against 514 Gram-positive aerobic clinical isolates*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 219-223.
81. Barry, A.L., Fuchs, P.C., Brown, S.D. *In vitro activities of daptomycin against 2,789 clinical isolates from 11 North American medical centers*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1919-1922.
82. Fuchs, P.C., Barry, A.L., Brown, S.D. *In vitro bactericidal activity of daptomycin against staphylococci*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 467-470.
83. Goldstein, E.J., Citron, D.M., Merriam, C.V. y cols. *In vitro activities of daptomycin, vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and five other antimicrobials against 307 gram-positive anaerobic and 31 Corynebacterium clinical isolates*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 337-341.
84. Streit, J.M., Jones, R.N., Sader, H.S. *Daptomycin activity and spectrum: A worldwide sample of 6737 clinical Gram-positive organisms*. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 669-674.
85. Fluit, A.C., Schmitz, F.J., Verhoef, J. y cols. *In vitro activity of daptomycin against Gram-positive European clinical isolates with defined resistance determinants*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1007-1011.
86. Sader, H.S., Streit, J.M., Fritsche, T.R., Jones, R.N. *Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centres: Results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002-2004)*. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 844-852.
87. Citron, D.M., Appleman, M.D. *In vitro activities of daptomycin, ciprofloxacin, and other antimicrobial agents against the cells and spores of clinical isolates of Bacillus species*. J Clin Microbiol 2006; 44: 3814-3818.
88. Tyrrell, K.L., Citron, D.M., Warren, Y.A. y cols. *In vitro activities of daptomycin, vancomycin, and penicillin against Clostridium difficile, C. perfringens, Finegoldia magna, and Propionibacterium acnes*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2728-2731.
89. Wise, R., Andrews, J.M., Ashby, J.P. *Activity of daptomycin against Gram-positive pathogens: A comparison with other agents and the determination of a tentative breakpoint*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 563-567.
90. Jevitt, L.A., Thorne, G.M., Traczewski, M.M. y cols. *Multicenter evaluation of the E-test and disk diffusion methods for differentiating daptomycin-susceptible from non-daptomycin-susceptible Staphylococcus aureus isolates*. J Clin Microbiol 2006; 44: 3098-3114.
91. Andrew, J.H., Wale, M.C., Wale, L.J., Greenwood, D. *The effect of cultural conditions on the activity of LY146032 against staphylococci and streptococci*. J Antimicrob Chemother 1987; 20: 213-221.
92. Jorgensen, J.H., Crawford, S.A. *Assessment of two commercial susceptibility test methods for determination of daptomycin MICs*. J Clin Microbiol 2006; 44: 2126-2129.
93. Sader, H.S., Fritsche, T.R., Jones, R.N. *Daptomycin bactericidal activity and correlation between disk and broth microdilution method results in testing of Staphylococcus aureus strains with decreased susceptibility to vancomycin*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2330-2336.
94. Wise, R., Gee, T., Andrews, J.M. y cols. *Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin in volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 31-33.

95. Dvorchik, B., Brazier, D., DeBruin, M., Arbeit, R. *Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1318-1323.
96. Benvenuto, M., Benziger, D.P., 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: 3245-3249.
97. Akins, R.L., Haase, M.R., Levy, E.N. *Pharmacokinetics of daptomycin in a critically ill adolescent with vancomycin-resistant enterococcal endocarditis*. Pharmacotherapy 2006; 26: 694-698.
98. English, B.K., Maryniw, E.M., Talati, A.J., Meals, E.A. *Diminished macrophage inflammatory response to Staphylococcus aureus isolates exposed to daptomycin versus vancomycin or oxacillin*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2225-2227.
99. Woodworth, J.R., Nyhart, E.H., Brier, G.L. y cols. *Single-doses pharmacokinetics and antibacterial activity of daptomycin, a new lipopeptide antibiotic, in healthy volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 318-325.
100. Silverman J.A., Mortin, L.I., Vanpraagh, A.D., Li, T., Alder, J. *Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: In vitro modeling and clinical impact*. J Infect Dis 2005; 191: 2149-2152.
101. Firsov, A.A., Smirnova, M.V., Lubenko, I.Y. y cols. *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: 1185-1192.
102. Arbeit, R.D., Maki, D., Tally, F.P., Campanaro, E., Eisenstein, B.I., 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: 1673-1681.
103. Fowler, V.G., Jr., Boucher, H.W., Corey, G.R. y cols., S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. *Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006; 355: 724-727.
104. Kvirikadze, N., Suseno, M., Vescio, T., Kaminer, L., Singh, K. *Daptomycin for the treatment of vancomycin resistant Enterococcus faecium bacteremia*. Scand J Infect Dis 2006; 38: 290-292.
105. Vouillamoz, J., Moreillon, P., Giddey, M., Entenza, J.M. *Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multidrug-resistant enterococci*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 1208-1214.
106. Antony, S.J. *Combination therapy with daptomycin, vancomycin, and rifampin for recurrent, severe bone and prosthetic joint infections involving methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Scand J Infect Dis 2006; 38: 293-295.
107. Rao, N., Regalla, D.M. *Uncertain efficacy of daptomycin for prosthetic joint infections: A prospective case series*. Clin Orthop Relat Res 2006; 451: 34-37.
108. Papadopoulos, S., Ball, A.M., Liewer, S.E. y cols. *Rhabdomyolysis during therapy with daptomycin*. Clin Infect Dis 2006; 42: 108-110.
109. Kazory, K., Dibadj, Weiner, I.D. *Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient treated with daptomycin*. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 578-579.
110. Echevarria, K., Datta, P., Cadena, J., Lewis, J.S. *Severe myopathy and possible hepatotoxicity related to daptomycin*. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 599-600.