

L. Aguilar¹
J. Barberán²
J. Prieto¹
M. J. Giménez¹

Optimización de la actividad bactericida en el tratamiento hospitalario de infecciones por grampositivos

¹ Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina de la UCM
Madrid

² Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla
Madrid

La vancomicina es en la actualidad el antibiótico de referencia para el tratamiento de las infecciones nosocomiales por grampositivos. Sin embargo, su actividad bactericida puede verse comprometida por distintos factores dependientes de su actividad antibacteriana, de su farmacocinética o de la propia bacteria. Basándonos en estos hechos en este trabajo se revisa la importancia clínica que tiene la consecución de actividad bactericida frente a cepas sensibles y el compromiso de la misma por valores farmacodinámicos no adecuados. Desde el punto de vista de la diana bacteriana se revisa la importancia clínica que puede tener el compromiso de la actividad bactericida por el decremento de sensibilidad, por la tolerancia, por la heterorresistencia y por la resistencia. Asimismo se revisan las características que debe presentar un antimicrobiano para el tratamiento de infecciones nosocomiales producidas por grampositivos y cómo la daptomicina, antibiótico bactericida, se ajusta a las mismas.

Palabras clave:
Vancomicina. Daptomicina. Actividad bactericida. Heterorresistencia. Tolerancia.

Rev Esp Quimioter 2008;21(1):37-44

Improvement of bactericide activity in hospital treatment of gram positive infections

Vancomycin is currently the standard treatment of gram-positive bacteria induced nosocomial infections. However its bactericidal activity may be affected by different factors related to its antibacterial activity, pharmacokinetic properties or the infecting bacteria. Based on these facts, this article reviews the clinical importance that bactericidal activity has against susceptible bac-

teria and the compromise of this activity due to inadequate pharmacodynamic parameter values. From the bacterial target perspective, the clinical importance of the compromised bactericidal activity due to the decreased susceptibility, tolerance, heteroresistance and resistance is reviewed. In addition the characteristics of an antimicrobial targeted for gram positive nosocomial infections as well as the degree of adhesion to them of the bactericidal antibiotic daptomycin are described.

Key words:
Vancomycin. Daptomycin. Bactericidal activity. Heteroresistance. Tolerance.

INTRODUCCIÓN

Los beneficios de la muerte bacteriana son ampliamente aceptados; sin embargo, la superioridad de los agentes bactericidas no está claramente demostrada¹. En teoría, la muerte bacteriana y, por ende, la erradicación (que debe ser el primer objetivo de la terapia antimicrobiana) es el principal determinante del éxito terapéutico^{2,3} y de la prevención de la aparición y diseminación de la resistencia^{3,4}. Como la potencia de un antibiótico es el producto de la actividad antibacteriana y la capacidad de obtener concentraciones adecuadas, distintos índices farmacodinámicos que relacionan ambos factores pueden relacionarse con la erradicación bacteriana, la subsiguiente resolución terapéutica y la prevención de resistencias³.

La capacidad de producir la muerte bacteriana, la actividad bactericida, puede estar comprometida por factores dependientes del antimicrobiano (compuestos con acción bacteriostática), de su farmacocinética (insuficiente para alcanzar el valor adecuado del índice farmacodinámico) o de la bacteria (por presentar tolerancia, heterorresistencia, resistencia y decrementos en la sensibilidad que también comprometan los valores adecuados de los índices farmacodinámicos).

La reemergencia de los grampositivos como patógenos nosocomiales es un hecho bien establecido. Ha aumentado

Correspondencia:
M.^ª José Giménez
Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
Av. Complutense, s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: prism-ag@hotmail.com

el número de infecciones por cuerpo extraño, así como la bacteremia y la endocarditis. Esto ha producido un cambio en el patrón de utilización de antibióticos, con la subsiguiente alteración de los perfiles de susceptibilidad, de forma que en la instauración de un tratamiento en el hospital frente a grampositivos siempre hay que tener presente la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus*, la resistencia a la vancomicina en enterococo y la multi-resistencia en *Streptococcus pneumoniae*. Cada uno de estos microorganismos presenta un perfil de problemas de susceptibilidad frente a los antibióticos más frecuentemente utilizados como tratamiento empírico cuando se sospecha la participación de grampositivos en una infección nosocomial.

CÍRCULO VICIOSO DE LAS RESISTENCIAS Y SU EFECTO EN GRAMPOSITIVOS

Con la introducción de la penicilina, las infecciones estafilocócicas y estreptocócicas fueron tratables, pero pronto apareció la resistencia por producción de betalactamasa en estafilococos. Para contrarrestarla se introdujeron las isoxazolpenicilinas (resistentes a la penicilinas), con la subsiguiente aparición de la resistencia a la meticilina, que fue aumentando hasta el punto de que el *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) se convirtió en uno de los principales patógenos nosocomiales, obligando a un creciente uso de la vancomicina. El consumo de vancomicina fue probablemente la causa de que a partir de la década de 1990 surgieran distintos fenotipos de sensibilidad disminuida a la vancomicina. Aparecieron los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV), que constituyen en la actualidad uno de los principales patógenos nosocomiales⁵, y la resistencia intermedia a la vancomicina en SARM⁵. La resistencia intermedia puede ser homorresistencia intermedia (VISA) o heterorresistencia (presencia de resistencia en una subpoblación de la población bacteriana; h-VISA): el 10% de los aislados con resistencia intermedia son VISA y el 90% h-VISA^{4,6}. Se ha sugerido incluso la presencia de heterorresistencia en SARM sensibles a la vancomicina, pero con CMI de vancomicina cercanas al límite de susceptibilidad como explicación de la menor respuesta a la vancomicina⁷. La heterorresistencia (h-VISA) puede aparecer durante el tratamiento con vancomicina en infecciones por SARM⁸ y los VISA parecen provenir de los h-VISA⁶. La prevalencia de h-VISA entre los SARM varía mucho según las distintas publicaciones, pasando del 0 a más del 50%⁹⁻¹¹ debido a las dificultades de detección en el laboratorio en la práctica diaria. En los últimos años ha aparecido la resistencia completa a la vancomicina en *S. aureus* (VRSA), aunque afortunadamente aún no ha habido una difusión apreciable⁵.

Las cepas de SARM están respondiendo a la presión ejercida por la vancomicina con un abanico de cambios metabólicos que llevan, además de a la resistencia a la vancomicina en sus distintos fenotipos, a la tolerancia⁴. La tolerancia

puede definirse como la capacidad de las bacterias para sobrevivir, pero no crecer, en presencia de una dosis normalmente letal de un determinado antibiótico considerado bactericida¹². Normalmente se considera que existe tolerancia cuando el valor del cociente CMB/CMI es ≥ 32 o ≥ 16 (en este caso con una CBM de vancomicina $\geq 32 \mu\text{g/ml}$)^{13,14}. Puede considerarse que el 100% de los VISA, el 75% de los h-VISA y el 15% de los SARM sensibles a la vancomicina son tolerantes a ésta¹⁴, fenómeno extensible a la teicoplanina. Asimismo, el 100% de *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* presentan un cociente CMB/CMI ≥ 32 ¹⁵, por lo que han de considerarse tolerantes.

En definitiva, como era de esperar, como consecuencia del incremento en el uso de glicopéptidos, han surgido la tolerancia y distintos fenotipos de no susceptibilidad a la vancomicina. En estos fenotipos la tasa de muerte bacteriana producida por los glicopéptidos está disminuida, lo que puede influir negativamente en la erradicación y fomentar la colonización y difusión intrahospitalaria, aumentando la prevalencia de infecciones por SARM.

En el caso de *S. pneumoniae* se describió previamente un círculo vicioso de resistencias relacionando la utilización de antibióticos con menor actividad intrínseca con la resistencia a los marcadores de resistencia antibiótica en cada grupo, la diferente influencia de esta resistencia en los distintos compuestos de cada grupo y la necesidad de utilizar los compuestos menos influidos (los más activos de cada grupo) para cortar la difusión de la resistencia^{3,16}.

RESISTENCIAS EN GRAMPOSITIVOS EN NUESTRO PAÍS

En nuestro país las cifras de resistencia en grampositivos varían según los diferentes estudios publicados. La resistencia a la meticilina en *S. aureus*, en un estudio transversal de prevalencia que incluía 143 hospitales¹⁷, ascendía a un 30,5% en el año 2002 según la Red Española de Patología Infecciosa. En estafilococos coagulasa negativos la resistencia a la meticilina alcanza cifras aún más altas, más del doble (61,9%), de acuerdo con los datos de 2005 referentes a España en un reciente estudio internacional¹⁸. Asimismo, en enterococos las cifras varían según los diferentes estudios publicados. Aunque en el estudio de Oteo et al. (estudio EARSS 2001-2006)¹⁹ la resistencia a la vancomicina está por debajo del 5% tanto para *E. faecium* como para *E. faecalis*, existe un aumento significativo: de un 1,6% en 2001 a un 4,4% en 2006 de resistencia a la vancomicina en *E. faecium*, parece que a expensas de un clon determinado¹⁹. Las cifras son mayores (14,3%) para las cepas de nuestro país integradas en el estudio multicéntrico en 10 países europeos recientemente publicado por Sader et al.¹⁸. Por último, en *S. pneumoniae*, aunque la resistencia a la penicilina está bajando, en el grupo de aislados resistentes a la penicilina son muy altas las tasas de no susceptibilidad a las aminopenicilinas

(36,9%) y los macrólidos (56%) y crecientes, aunque aún bajas, a las nuevas quinolonas, como el levofloxacino (<8% que se indicaba al ciprofloxacino en el estudio SAUCE)²⁰. Las bacteriemias nosocomiales por *S. pneumoniae* suelen ocurrir después de un período relativamente prolongado de hospitalización, habiéndose descrito un 45% de no susceptibilidad a la penicilina y un 9% de resistencia a la cefotaxima en los aislamientos obtenidos en un estudio realizado en 2 hospitales españoles²¹.

IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA FRENTE A CEPAS SENSIBLES

Es difícil demostrar diferencias terapéuticas entre antimicrobianos bacteriostáticos y bactericidas. Sin embargo, como comentamos al principio de esta revisión, los beneficios de la actividad bactericida son ampliamente aceptados: la actividad bactericida producirá una resolución más rápida de la infección² en un paciente determinado y, por otra parte, desde el punto de vista epidemiológico la eliminación del patógeno disminuirá la probabilidad de aparición y posterior diseminación de la resistencia⁴. Por todo ello, las infecciones graves se tratan con antibióticos o combinaciones de antibióticos con acción bactericida, aunque no existen datos de ensayos clínicos que comparen fármacos bacteriostáticos y bactericidas.

Sin embargo, existen ejemplos clásicos que sugieren las bondades de la actividad bactericida. Un estudio realizado en nuestro país mostró una mortalidad significativamente mayor con la vancomicina frente a la cloxacilina en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM): 47% de 17 pacientes frente al 0% de 10 pacientes²². Este hecho se atribuyó en parte a la lenta capacidad de matar de la vancomicina²². Datos de un estudio *in vitro* muestran que la vancomicina no fue bactericida en un período de tiempo inferior a su intervalo de dosificación (12 h) frente a *S. aureus* (con independencia de su sensibilidad o resistencia a la meticilina) en presencia de concentraciones fisiológicas de albúmina humana, a diferencia de la daptomicina, que fue bactericida en períodos de tiempo ≤ 3 h (a pesar de su alta unión a proteínas)²³.

Previamente otros estudios habían mostrado también las bondades de la acción bactericida. En el estudio de Denny et al. se comunicó una menor mortalidad cuando se utilizaban compuestos con actividad bactericida en endocarditis producida por SASM que cuando se utilizaban compuestos con actividad bacteriostática²⁴. En un estudio posterior se producía una más rápida respuesta clínica y bacteriológica cuando al tratamiento de la endocarditis por SASM con nafcilina se añadía gentamicina como segundo antibiótico²⁵. Todos estos hechos se trasladan a las endocarditis por SASM en usuarios de drogas por vía parenteral, donde se determinó una peor respuesta clínica con vancomicina frente a nafcilina²⁶.

TRADUCCIÓN CLÍNICA DEL COMPROMISO DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA POR LA RESISTENCIA

Aunque de forma individual varios estudios fracasaron en demostrar la traducción clínica de la resistencia, este hecho quedó claramente expuesto en el metaanálisis realizado por Cosgrove et al., donde se demostró que la resistencia a la meticilina era un factor independiente de riesgo para la mortalidad (36% en SARM frente al 24% en SASM)²⁷. Datos de nuestro país también apuntan a una menor respuesta clínica con vancomicina en pacientes infectados por SARM frente a SASM²².

La resistencia intermedia a la vancomicina produce una mayor mortalidad hospitalaria cuando se compara con los pacientes del grupo control infectados por SARM susceptibles a la vancomicina²⁸. Existen varias comunicaciones de fracasos con vancomicina en pacientes infectados por h-VISA^{4,29,30}, donde, como hemos visto, se da más frecuentemente el fenómeno de la tolerancia, que, junto a la heteroresistencia a la vancomicina, también puede comprometer la actividad bactericida de la terapia.

TRADUCCIÓN CLÍNICA DEL COMPROMISO DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA POR LA TOLERANCIA A LA VANCOMICINA

La exposición previa a la vancomicina se asocia significativamente con un decremento *in vitro* de la capacidad de la vancomicina de producir la muerte bacteriana de los aislados, ya que reduce la sensibilidad e incrementa la tolerancia a la vancomicina en aislados de pacientes infectados por SARM^{31,32}, a diferencia de lo que ocurre con antibióticos claramente bactericidas, como la daptomicina³².

La tolerancia seleccionada por la presión de la utilización de los glicopéptidos puede tener traducción clínica. Así se refleja en varios estudios pequeños y casos clínicos que comunican una pobre respuesta clínica con vancomicina en el tratamiento de bacteriemia o endocarditis por *S. aureus* tolerantes a la vancomicina^{4,33-36}.

El desarrollo de tolerancia en aislados sensibles a la vancomicina se asocia estadísticamente a un decremento de respuesta clínica favorable en el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*³⁷. Por ello una pobre respuesta terapéutica al tratamiento con vancomicina implica la sospecha clínica de *S. aureus* tolerante (la tolerancia no se detecta rutinariamente por el laboratorio) y el subsiguiente replanteamiento del tratamiento: cambio a un antibiótico bactericida o administración de antibióticos adicionales que mediante sinergismo alcancen el efecto bactericida. Este último aspecto es importante porque, aunque se ha demostrado *in vitro* sinergismo entre quinupristina/dalfopristina y vancomicina, existen interacciones antagónicas entre linezolid y vancomicina o linezolid y gentamicina⁵.

TRADUCCIÓN CLÍNICA DEL COMPROMISO DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA POR EL DECREMENTO DE SENSIBILIDAD EN CEPAS SENSIBLES A LA VANCOMICINA

Los problemas de susceptibilidad/resistencia en el caso de vancomicina y SARM no son una respuesta del todo (susceptible) o nada (resistente), entre otras cosas por los problemas mencionados de subpoblaciones resistentes (heterorresistencia) y tolerancia. Pero además dentro de la categoría susceptible (CMI ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$) pequeños cambios en la CMI pueden contribuir al fracaso clínico. Así, el riesgo de fracaso del tratamiento con vancomicina en la bacteriemia por SARM empieza a incrementarse con aumentos de la CMI de vancomicina en el rango de valores completamente clasificables como susceptibles: con CMI $\leq 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ las tasas de éxito de la vancomicina son del 55,6%, mientras que descienden al 9,5% en pacientes infectados por SARM que presentan una CMI de vancomicina de 1-2 $\mu\text{g/ml}$ ^{8,37}. En este sentido, un trabajo reciente demuestra que en infecciones producidas por SARM sensible a la vancomicina (pero con la CMI de vancomicina de 2 $\mu\text{g/ml}$) el tratamiento empírico con vancomicina o el tratamiento empírico inapropiado son los mayores predictores de mortalidad⁷. De acuerdo con los datos de este estudio, el impacto en el resultado del tratamiento con vancomicina frente a estas cepas sensibles a la vancomicina (pero con la CMI elevada) es igual al impacto producido por antibióticos sin actividad anti-SARM⁷.

Existe la evidencia de que la CMI₉₀ de vancomicina frente SARM es mayor que frente a SASM. Esto es debido a la selección de SARM con susceptibilidad disminuida a la vancomicina (CMI 1-2 $\mu\text{g/ml}$) por la exposición a glicopéptidos³⁸, aunque se sigan considerando sensibles. Mientras históricamente la CMI₉₀ de vancomicina era de 0,5 $\mu\text{g/ml}$, es frecuente encontrar en la actualidad en la bibliografía comunicaciones de cepas con CMI de 1-2 $\mu\text{g/ml}$. Frente a cepas con estos valores de CMI a la vancomicina, cuando la vancomicina presenta actividad bactericida, ésta es muy lenta^{31,39} y en periodos superiores al intervalo de dosificación²³. Como hemos visto la condición de tolerancia, y es posible que la de heterorresistencia, es más frecuente en cepas SARM sensibles a la vancomicina con una CMI de vancomicina elevada. A la luz de los datos clínicos, ¿deben considerarse estas cepas con CMI 1-2 $\mu\text{g/ml}$ como cepas VISA o h-VISA⁴⁰. Aunque el CLSI ha bajado el punto de corte de susceptibilidad de vancomicina a 2 $\mu\text{g/ml}$, ¿debería bajarse a 1 $\mu\text{g/ml}$ o 0,5 $\mu\text{g/ml}$ a la vista de los resultados clínicos?⁴⁰

TRADUCCIÓN CLÍNICA DEL COMPROMISO DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA POR UNA FARMACOCINÉTICA QUE NO CONSIGUE VALORES ADECUADOS DE LOS ÍNDICES FARMACODINÁMICOS QUE PREDICEN EFICACIA

El cociente entre el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) y la CMI (ABC/CMI) es el parámetro far-

macodinámico predictor de eficacia en el caso de la vancomicina. Valores de ABC/CMI > 350 se asocian significativamente con éxito clínico en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*⁴¹, y la probabilidad de conseguir este valor con concentraciones de vancomicina en el valle de 10 y 15 $\mu\text{g/ml}$ es del 40 y 60%, respectivamente, cuando la CMI de la vancomicina es de 1 $\mu\text{g/ml}$, pero es del 0% cuando la CMI a la vancomicina es de 2 $\mu\text{g/ml}$ ^{7,42,43}. En otro estudio con concentraciones de vancomicina en el valle ≥ 15 $\mu\text{g/ml}$, este antibiótico obtuvo una mayor tasa de éxitos frente a las cepas que presentaban CMI ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ que frente a las que presentaban CMI ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ ⁴⁴.

CARACTERÍSTICAS DE UN ANTIMICROBIANO PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES NOSOCOMIALES POR GRAMPOSITIVOS

Dependientes de su mecanismo de acción

Que posea la actividad rápidamente bactericida que requieren estas infecciones, tanto frente a bacterias en fase estacionaria (incluyendo biofilms) como en fase de crecimiento y tanto frente a grampositivos sensibles a antimicrobianos previos como frente a organismos multirresistentes, y que esta actividad no esté influida por mecanismos de resistencia a otros antimicrobianos ni por el tamaño del inóculo infectante. Sería adecuado además que sus efectos perduraran tras la eliminación del antibiótico y su acción no implicase liberación de productos bacterianos que exacerben la respuesta inmune.

Como vemos, el primer factor de elección es que presente actividad bactericida frente a los 3 microorganismos diana (*S. aureus*, enterococo y neumococo multirresistente). De los compuestos disponibles, el linezolid y la tigeciclina son bacteriostáticos frente a *S. aureus* y enterococo y la quinupristina/dalfopristina es bactericida frente a *S. aureus*, bacteriostática frente a *E. faecium* e inactiva frente a *E. faecalis*⁴. La vancomicina presenta una actividad bactericida lenta frente a *S. aureus* y bacteriostática frente a enterococos, mientras que la daptomicina es bactericida frente a ambos^{4,23}.

Mientras que la actividad bactericida de los glicopéptidos se ve condicionada por la fase de crecimiento bacteriano⁴⁵ y el tamaño del inóculo en modelos animales de vegetaciones miocárdicas⁴⁶, la daptomicina es activa no sólo durante el crecimiento exponencial, sino también en la fase estacionaria y su actividad bactericida no se ve afectada por el incremento del inóculo⁴⁶.

El novedoso mecanismo de acción de la daptomicina (despolarización de la membrana bacteriana con salida de iones K^+ y la subsiguiente detención de la síntesis proteica y de ácidos nucleicos⁴⁵) evita que mecanismos de resistencia

asociados a otros antibióticos afecten a su actividad. Así, es activa frente a bacterias grampositivas resistentes a vancomicina, teicoplanina, linezolid y quinupristina/dalfopristina^{47,48}. Por último, el efecto postantibiótico, persistencia de la supresión del crecimiento bacteriano tras la desaparición del antibiótico, es mucho menor para la vancomicina que para la daptomicina frente a *S. aureus* y *E. faecalis*⁴⁹.

Como relación entre el mecanismo de acción y la respuesta del huésped, se ha sugerido que la actividad bactericida de la daptomicina que no produce lisis bacteriana evitaría la liberación de endotoxinas y componentes inflamatorios bacterianos a la circulación, lo que evitaría la cascada de citocinas que puede llevar al *shock* séptico⁴.

Dependientes de sus características farmacocinéticas

Se refiere a que su farmacocinética sea adecuada para el tratamiento de infecciones generales en cualquier localización, a ser posible con una sola administración diaria y un tiempo de perfusión adecuado y a que presente un perfil adecuado de efectos adversos y un coste de tratamiento adecuado.

Lo ideal es que el antibiótico cubra infecciones sépticas de cualquier focalidad, sean de bajo riesgo (con foco en el catéter intravenoso, foco urinario, ginecológico, etc.), intermedio (foco osteoarticular y de los tejidos blandos) o alto riesgo (foco vascular, abdominal, del sistema nervioso central o respiratorio). Mientras la vancomicina tiene la indicación aprobada de sepsis, endocarditis, infección ósea, piel y tejidos blandos y meningitis, la teicoplanina añade la infección del tracto respiratorio, urinario y gastrointestinal, pero no tiene la de meningitis (www.agemed.es). La tigeciclina tiene la indicación de infecciones de piel y partes blandas e infecciones intraabdominales y la quinupristina/dalfopristina tiene la de piel y partes blandas, neumonía nosocomial e infección clínicamente significativa por *E. faecium* resistente a la vancomicina (www.agemed.es). La daptomicina no está indicada en la neumonía ya que es inactivada por el surfactante pulmonar. Ésta es probablemente la causa de que no alcance criterios de no inferioridad frente a los comparadores en los ensayos clínicos realizados⁵⁰. La daptomicina tiene la indicación de infecciones de piel y tejidos blandos, endocarditis y bacteremia asociada a infecciones de piel/tejidos blandos o a endocarditis (www.agemed.es), aunque existen artículos de su actividad en infecciones osteoarticulares^{51,52}.

Con respecto al intervalo de dosificación y administración, mientras que vancomicina, tigeciclina y linezolid se administran cada 12 h, la teicoplanina se administra cada 12 h (tratamiento inicial) o cada 24 h (tratamiento de mantenimiento) y la daptomicina se administra cada 24 h. El tiempo de perfusión es de 30 min, mientras que el de la vancomicina es igual o superior a 1 h.

El coste del tratamiento diario de la daptomicina es menor que el de tigeciclina y linezolid, aunque superior al de vancomicina y teicoplanina⁴⁵.

ACTIVIDAD *IN VITRO* DE LA DAPTOMICINA Y CONSIDERACIONES FARMACODINÁMICAS

Centrándonos en los 2 antibióticos «considerados» bactericidas frente a estafilococos (daptomicina y vancomicina), la resistencia a la meticilina tanto en *S. aureus* como en estafilococos coagulasa-negativos (SCN) no influye en la susceptibilidad a la daptomicina, siendo sensibles el 100% de los aislados en el estudio de Sader et al.¹⁸ con el punto de corte actual del CLSI 2007 ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$)⁵³. La CMI₉₀ para *S. aureus* y SCN fue de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (rango $\leq 0,06-1$) con independencia de la sensibilidad o resistencia a la meticilina de los aislados¹⁸. El punto de corte para la vancomicina en el último documento del CLSI es $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ⁵³, por lo que el 100% de los *S. aureus* sensibles o resistentes a la meticilina en este mismo estudio fueron también sensibles a la vancomicina (CMI₉₀ de 1 $\mu\text{g/ml}$ frente a SASM y SARM; rango $\leq 0,12-2 \mu\text{g/ml}$), aunque de estas cifras cabe concluir que existía un número apreciable de cepas con CMI alta. En el caso de los SCN la CMI₉₀ de la vancomicina fue de 2 $\mu\text{g/ml}$, con un rango $\leq 0,12-4 \mu\text{g/ml}$. En una colección de cepas que incluían 88 h-VISA, Sader et al. determinaron una sensibilidad del 100% de los aislados a la daptomicina, con una CMI₉₀ de 1 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁸. Con respecto al enterococo, donde la resistencia a la vancomicina es el problema, todos los aislados de *E. faecium* (307) y de *E. faecalis* (646) del mismo estudio fueron sensibles a la daptomicina considerando el punto de corte actual del CLSI 2007 ($\leq 4 \mu\text{g/ml}$)⁵³, con independencia de la sensibilidad a la vancomicina. Esto no ocurrió con la teicoplanina, cuya susceptibilidad es influida por la resistencia a la vancomicina. Con el punto de corte actual para la teicoplanina ($\leq 8 \mu\text{g/ml}$)⁵³, sólo aproximadamente el 42% de los *E. faecium* resistentes a la vancomicina fueron sensibles a la teicoplanina y ninguno del pequeño número de *E. faecalis* lo fueron a la vancomicina¹⁸.

Del neumococo sólo cabe comentar que el 100% de los aislados resistentes a penicilinas y/o macrólidos y/o quinolonas son sensibles tanto al lipopéptido como al glicopéptido⁵⁴.

Para el cálculo de los valores de los parámetros farmacodinámicos que predicen eficacia con la daptomicina debemos considerar las 2 dosis que están actualmente aprobadas: 4 y 6 mg/kg. Desde un punto de vista farmacocinético, la daptomicina presenta unos valores de ABC de 494 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (4 mg/kg) y 747 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (6 mg/kg) y de C_{máx} de 58 $\mu\text{g/ml}$ (4 mg/kg) y 99 $\mu\text{g/ml}$ (6 mg/kg) (www.fda.gov). Como la daptomicina presenta una acción concentración-dependiente, aplicando estos valores en los índices ABC/CMI y C_{máx}/CMI y considerando las CMI₉₀ frente a SARM y h-VISA citados anteriormente, podemos concluir que ambos índices farmacodinámicos presentan valores adecuados tanto con

la dosis de 4 mg/kg como con la de 6 mg/kg de la daptomicina. El problema podría surgir a raíz de la alta unión a proteínas de la daptomicina (91,7%)⁵⁵; sin embargo, esta unión a proteínas es muy lábil (constante de disociación: 90,3 μ M) y las proteínas séricas tienen sólo un pequeño efecto en su actividad antibacteriana⁴. Así, en un estudio *in vitro* la presencia de concentraciones fisiológicas de albúmina no afectó al tiempo de consecución de la actividad bactericida de concentraciones similares a la $C_{m\acute{a}x}$ tras la dosis de 4 mg/kg frente a SARM y sólo la retrasó (pero siempre dentro de un tiempo similar al intervalo de dosificación) en el caso de *E. faecium*²³. Por otra parte, el índice terapéutico ($C_{m\acute{a}x}$ libre/CMI) calculado considerando una $C_{m\acute{a}x}$ libre de 7,9 μ g/ml (ajustando la $C_{m\acute{a}x}$ total obtenida tras una dosis de 6 mg/kg con la unión a proteínas) y las CMI₉₀ frente a SARM y h-VISA antes citadas arroja unos valores de 16 y 8, respectivamente, por lo que también resultan adecuados.

CONCLUSIONES

Tras la revisión de los datos de susceptibilidad y de fenotipos de resistencia cabe discutir que, teniendo en cuenta la necesidad de la optimización de la actividad bactericida, la vancomicina puede considerarse una opción adecuada para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* h-VISA o tolerantes a la vancomicina. Incluso como se ha sugerido, puede no considerarse adecuada frente a cepas sensibles a la vancomicina pero con una CMI de 2 μ g/ml⁷. Esto podría implicar la necesidad de bajar el valor del punto de corte de susceptibilidad a la vancomicina.

Mientras se aclaran todas estas cuestiones cabe sugerir dos acciones: la primera, clínica, con un replanteamiento del tratamiento en caso de infección por cepas de SARM sensibles a la vancomicina, pero con una CMI de 1-2 μ g/ml, optando por compuestos bactericidas; la otra, que afectaría a la rutina hospitalaria: ¿es hora de requerir la determinación de la CMI de vancomicina (en vez de determinaciones cualitativas) en todas las SARM si se van a utilizar glicopéptidos en el tratamiento? Por último, es necesario clarificar la superioridad terapéutica de los nuevos compuestos bactericidas antiestafilocócicos frente a la vancomicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pankey GA, Sabath LD. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of grampositive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:864-70.
2. Alder J, Eisenstein B. The advantage of bactericidal drugs in the treatment of infection. *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:251-3.
3. Aguilar L, Giménez MJ, García-Rey C, Martín JE. New strategies to overcome antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* with beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50(Suppl. S2):93-100.
4. French GL. Bactericidal agents in the treatment of MRSA infections the potential role of daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1107-17.
5. Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant grampositive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:3-15.
6. Howe RA, Monk A, Wootton M, Walsh TR, Enright MC. Vancomycin susceptibility within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. *Emerg Infect Dis* 2004;10:855-7.
7. 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.
8. Sakoulas G, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl. 1):S40-50.
9. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3040-5.
10. Khosrovaneh A, Riederer K, Saeed S, Tabriz MS, Shah AR, Hanna MM, et al. Frequency of reduced vancomycin susceptibility and heterogeneous subpopulation in persistent or recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2004;38:1328-30.
11. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1208-15.
12. Bourgeois I, Pestel-Caron M, Lemeland JF, Pons JL, Caron F. Tolerance to the glycopeptides vancomycin and teicoplanin in coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:740-3.
13. Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. 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;50:2330-6.
14. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis* 2006;42 (Suppl. 1):S13-24.
15. Saribas S, Bagdatli Y. Vancomycin tolerance in enterococci. *Chemotherapy* 2004;50:250-4.
16. Aguilar L, García-Rey C, Jiménez MJ. Presión antibiótica, desarrollo de resistencias en *Streptococcus pneumoniae* y fracaso clínico: un círculo no tan vicioso para algunos antibióticos. *Rev Esp Quimioter* 2001;14:17-21.
17. Cuevas O, Cercenado E, Bouza E. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: a multi-centre prevalence study (2002). *Clin Microbiol Infect* 2007;13: 250-6.
18. 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.
19. Oteo J, Cuevas O, Navarro C, Aracil B, Campos J; Spanish Group of The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Trends in antimicrobial resistance in 3,469 enterococci

- isolated from blood (EARSS experience 2001–06, Spain): increasing ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother 2007;59:1044–5.
20. Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García-Rey C, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:1965–72.
 21. Bouza E, Pintado V, Rivera S, Blázquez R, Muñoz P, Cercenado E, et al., Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 2005;11:919–24.
 22. González C, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 1999;29:1171–7.
 23. Cafini F, Aguilar L, González N, Giménez MJ, Torrico M, Alou L, et al. *In vitro* effect of the presence of human albumin or human serum on the bactericidal activity of daptomycin against strains with the main resistance phenotypes in grampositives. J Antimicrob Chemother 2007;59:1185–9.
 24. Denny AE, Peterson LR, Gerding DN, Hall WH. Serious staphylococcal infections with strains tolerant to bactericidal antibiotics. Arch Intern Med 1979;139:1026–31.
 25. Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. Ann Intern Med 1982;97:496–503.
 26. Small PM, Chambers HF. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:1227–31.
 27. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36:53–9.
 28. Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, et al., Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Epidemiology Study Group. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997–2001. Clin Infect Dis 2003;36:429–39.
 29. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997;350(9092):1670–3.
 30. 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.
 31. Sakoulas G, Gold HS, Cohen RA, Venkataraman L, Moellering RC, Eliopoulos GM. Effects of prolonged vancomycin administration on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a patient with recurrent bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2006; 57:699–704.
 32. Moise PA, Smyth DS, El-Fawal N, Robinson DA, Holden PN, Forrest A, et al. Microbiological effects of prior vancomycin use in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2008;61:85–90.
 33. Faville RJ Jr, Zaska DE, Kaplan EL, Crossley K, Sabath LD, Quie PG. *Staphylococcus aureus* endocarditis. Combined therapy with vancomycin and rifampin. JAMA 1978;240:1963–5.
 34. Sorrell TC, Packham DR, Shanker S, Foldes M, Munro R. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Ann Intern Med 1982;97:344–50.
 35. May J, Shannon K, King A, French G. Glycopeptide tolerance in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1998;42:189–97.
 36. Gopal V, Bisno AL, Silverblatt FJ. Failure of vancomycin treatment in *Staphylococcus aureus* endocarditis. *In vivo* and *in vitro* observations. JAMA 1976;236:1604–6.
 37. 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.
 38. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MIC for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5 year period. J Clin Microbiol 2006; 44:3883–6.
 39. Domenech A, Ribes S, Cabellos C, Domínguez MA, Montero A, Liñares J, et al. A mouse peritonitis model for the study of glycopeptide efficacy in GISA infections. Microb Drug Resist 2004; 10:346–53.
 40. Gould IM. The problem with glycopeptides. Int J Antimicrob Agents 2007;30:1–3.
 41. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet 2004;43:925–42.
 42. Mohr JF, Murray BE. Point: vancomycin is not obsolete for the treatment of infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2007;44:1536–42.
 43. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, McKinnon PS, Ritchie DJ, Micek ST, et al. Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. Chest 2006;130:947–55.
 44. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006;166:2138–44.
 45. Hernández V, Romá E, Salavert M, Bosó V, Poveda JL. Daptomicina: revitalizando un antiguo fármaco ante la necesidad de nuevos agentes activos frente a bacterias grampositivas multirresistentes. Rev Esp Quimioter 2007;20:261–76.
 46. 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.
 47. Gobernado M. Daptomicina. Un antibiótico reevaluado. Rev Esp Quimioter 2007;20:11–8.
 48. Anastasiou DM, Thorne GM, Luperchio SA, Alder JD. *In vitro* activity of daptomycin against clinical isolates with reduced sus-

- ceptibilities to linezolid and quinupristin/dalfopristin. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:385-8.
49. 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.
50. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005;191:2149-52.
51. Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, Fowler VG, Kanafani ZA, Vignani GA, et al.; for the *S. aureus* Endocarditis and Bacteraemia Study Group. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:177-82.
52. Finney MS, Crank CW, Segreti J. Use of daptomycin to treat drug-resistant grampositive bone and joint infections. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1923-6.
53. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeenth informational supplement. CLSI/NCCLS document M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2007.
54. Kosowska K, Hoellman DB, Lin G, Clark C, Credito K, McGhee P, et al. Antipneumococcal activity of ceftobiprole, a novel broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1932-42.
55. 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.