



Avances en el uso de daptomicina para el tratamiento de infecciones asociadas a biofilms

Advances in the use of daptomycin for the treatment of biofilm-associated infections

Avanços na utilização de daptomicina para o tratamento de infeções associadas a biofilmes

Frank Alexander Casa Casa ^I

krankcasa@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-9204-7603>

Melanie Viviana Herrera Silva ^{II}

melanieherrera@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-5627-3054>

Ariana Astrid Vintimilla Paucar ^{III}

arianavintimilla@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-3948-686X>

Cesar David Guerra Naranjo ^{IV}

dnaranjo@clonallyxcorporation.org

<https://orcid.org/0000-0001-6651-9591>

Correspondencia: dnaranjo@clonallyxcorporation.org

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 26 de junio de 2025 * **Aceptado:** 24 de julio de 2025 * **Publicado:** 27 de agosto de 2025

- I. Departamento de Biología Molecular. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- II. Departamento de Biología Molecular. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- III. Departamento de Biología Molecular. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador.
- IV. Departamento de Biología Molecular y Funcional. Centro de Biociencias Clonallyx Corporation. Quito, Ecuador

Resumen

La daptomicina, un antibiótico lipopeptídico, es ampliamente utilizada para tratar infecciones graves causadas por bacterias grampositivas, incluidos el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y los enterococos resistentes a la vancomicina. Su principal mecanismo de acción se basa en la alteración de las membranas bacterianas, lo que provoca la muerte celular, aunque aún se investigan aspectos específicos de este proceso. A pesar de su eficacia, la resistencia emergente plantea un desafío significativo, destacando la necesidad de enfoques terapéuticos alternativos. Investigaciones emergentes destacan posibles aplicaciones antiinflamatorias de la daptomicina, incluyendo su capacidad para suprimir citocinas inflamatorias, lo que abre oportunidades para su uso en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide; Si bien la daptomicina sigue siendo una herramienta clave contra infecciones asociadas a biofilms, la resistencia emergente subraya la necesidad de estrategias combinadas e innovaciones terapéuticas que preserven su eficacia y amplíen sus aplicaciones clínicas. Estudios recientes sugieren que la combinación de daptomicina con bacteriófagos puede revertir la resistencia en cepas como el SARM, mejorando la eficacia clínica. Además, se exploran vías de administración alternativas, como la subcutánea, que ofrecen una opción viable en pacientes con acceso venoso limitado. Esta revisión tiene como objetivo analizar los avances en el uso de daptomicina, abordando su mecanismo de acción, la resistencia emergente y las estrategias terapéuticas combinadas.

Palabras Clave: Daptomicina; Resistencia; Infección.

Abstract

Daptomycin, a lipopeptide antibiotic, is widely used to treat serious infections caused by Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant enterococci. Its primary mechanism of action is through the disruption of bacterial membranes, resulting in cell death, although specific aspects of this process are still under investigation. Despite its efficacy, emerging resistance poses a significant challenge, highlighting the need for alternative therapeutic approaches. Emerging research highlights potential anti-inflammatory applications of daptomycin, including its ability to suppress inflammatory cytokines, opening up opportunities for its use in inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis; while daptomycin remains a key tool against biofilm-associated infections, emerging resistance underscores the need for combination strategies and therapeutic innovations that preserve its

efficacy and expand its clinical applications. Recent studies suggest that combining daptomycin with bacteriophages can reverse resistance in strains such as MRSA, improving clinical efficacy. Furthermore, alternative administration routes, such as subcutaneous administration, are being explored, offering a viable option in patients with limited venous access. This review aims to analyze advances in the use of daptomycin, addressing its mechanism of action, emerging resistance, and combined therapeutic strategies.

Keywords: Daptomycin; Resistance; Infection.

Resumo

A daptomicina, um antibiótico lipopeptídico, é amplamente utilizada no tratamento de infecções graves causadas por bactérias Gram-positivas, incluindo o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e os enterococos resistentes à vancomicina. O seu mecanismo de ação primário é a ruptura das membranas bacterianas, resultando na morte celular, embora aspectos específicos deste processo ainda estejam em investigação. Apesar da sua eficácia, a resistência emergente representa um desafio significativo, realçando a necessidade de abordagens terapêuticas alternativas. Pesquisas emergentes destacam potenciais aplicações anti-inflamatórias da daptomicina, incluindo a sua capacidade de suprimir citocinas inflamatórias, abrindo oportunidades para a sua utilização em doenças inflamatórias como a artrite reumatóide; embora a daptomicina continue a ser uma ferramenta fundamental contra as infecções associadas a biofilmes, a resistência emergente sublinha a necessidade de estratégias de combinação e inovações terapêuticas que preservem a sua eficácia e expandam as suas aplicações clínicas. Estudos recentes sugerem que a combinação de daptomicina com bacteriófagos pode reverter a resistência em estirpes como a MRSA, melhorando a eficácia clínica. Além disso, estão a ser exploradas vias de administração alternativas, como a subcutânea, oferecendo uma opção viável para doentes com acesso venoso limitado. Esta revisão tem como objetivo analisar os avanços na utilização da daptomicina, abordando o seu mecanismo de ação, a resistência emergente e as estratégias terapêuticas combinadas.

Palavras-chave: Daptomicina; Resistência; Infecção.

Introducción

Daptomicina

La daptomicina es una biomolécula producida por *Streptomyces roseosporus*, específicamente un lipopeptídico cíclico, compuesta por un núcleo peptídico cíclico (una cadena de aminoácidos en forma de anillo) unido a una cola lipídica. Esta estructura le permite interactuar con las membranas celulares bacterianas, alterando su integridad y provocando la muerte de las bacterias, lo que la convierte en un antibiótico esencial para tratar infecciones bacterianas resistentes a los fármacos (Cave & Gould, 2021). Su producción combina métodos innovadores, como técnicas de ingeniería genética, mientras que su síntesis puede optimizarse mediante procesos químicos avanzados (Chu et al., 2022).

La daptomicina actúa directamente sobre la membrana celular y es eficaz contra infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas resistentes a la meticilina (MRSA). No obstante, se ha observado un incremento en la resistencia bacteriana durante su uso. En este contexto, los fagos han surgido como una alternativa prometedora cuando se combinan con antibióticos, gracias a su baja toxicidad, amplia disponibilidad y capacidad para potenciar los efectos antimicrobianos. Este enfoque representa una estrategia innovadora para abordar los desafíos de las infecciones resistentes (Madison et al., 2024).

Infecciones relacionadas a biofilms

Las biopelículas son comunidades microbianas complejas que se adhieren a las superficies y están encapsuladas en una matriz autoproducida, lo que las convierte en un factor clave en la persistencia de infecciones, especialmente en entornos médicos. Estas estructuras representan un desafío significativo debido a su resistencia inherente a los antibióticos y a las defensas del sistema inmunológico; Estas están implicadas en una amplia gama de infecciones, incluidas las asociadas con dispositivos médicos y enfermedades crónicas, lo que subraya la necesidad de estrategias efectivas para su manejo.

En el ámbito de los dispositivos médicos, las biopelículas son una de las principales causas de infecciones relacionadas, como las asociadas a catéteres y otros implantes médicos. Estas infecciones son particularmente difíciles de tratar, ya que la matriz protectora de las biopelículas actúa como una barrera contra los antibióticos y las respuestas inmunológicas del cuerpo (Mishra et al., 2024; So et al., 2024). Además, la formación de biopelículas se ve favorecida por la presencia

de películas acondicionadoras en las superficies de los dispositivos, que proporcionan un entorno rico en nutrientes y facilitan la adherencia microbiana.

El tratamiento de infecciones asociadas a biopelículas enfrenta múltiples desafíos. Estas estructuras presentan una tolerancia notable a los antimicrobianos convencionales debido a la presencia de células persistentes altamente resistentes a los antibióticos (Sharma et al., 2024). Asimismo, su disposición arquitectónica impide la penetración de agentes antimicrobianos y células inmunes, permitiendo que las bacterias sobrevivan y perpetúen infecciones crónicas (Sharma et al., 2024; Zafer et al., 2024).

Ante este panorama, se investigan diversas estrategias innovadoras para combatir las biopelículas. Entre estas se incluyen el uso de péptidos antimicrobianos como la daptomicina, bacteriófagos y agentes que desestabilizan la estructura de la biopelícula (Zafer et al., 2024). También se están desarrollando recubrimientos inteligentes para dispositivos médicos, diseñados para prevenir la formación de biopelículas mediante la combinación de propiedades antibacterianas y antiincrustantes (Mishra et al., 2024).

Importancia de de la daptomicina en el tratamiento de infecciones bacterianas

La daptomicina es un antibiótico esencial en el tratamiento de infecciones bacterianas graves, especialmente aquellas causadas por organismos grampositivos resistentes a múltiples fármacos, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y los estafilococos coagulasa negativos. Su mecanismo de acción único, que implica la unión a las membranas bacterianas y la formación de complejos estables con el fosfatidilglicerol, le otorga una ventaja significativa frente a cepas resistentes (Kana, 2024). En respuesta al creciente problema de la resistencia a los antibióticos, se han explorado combinaciones de daptomicina con otros agentes, mostrando resultados prometedores en la mejora de su eficacia (Antonello et al., 2022).

El mecanismo de acción de la daptomicina radica en su rápida unión a las membranas bacterianas, un proceso que depende del fosfatidilglicerol para lograr una inserción efectiva. Esta interacción provoca la despolarización de la membrana y, en última instancia, la muerte celular, lo que la hace particularmente eficaz contra bacterias resistentes (Ye et al., 2024). Este enfoque único no solo refuerza su papel en la terapia antimicrobiana, sino que también la distingue de otros antibióticos tradicionales. En términos de eficacia, la daptomicina ha mostrado resultados alentadores, especialmente en poblaciones vulnerables como los neonatos; además ha demostrado ser eficaz en

el tratamiento de bacteriemias persistentes por estafilococos coagulasa negativos, con altas tasas de curación y un perfil de efectos adversos mínimos (Papachatzki et al., 2024). Su empleo en terapias combinadas, como con fosfomicina y ceftobiprol, ha potenciado su actividad bactericida, subrayando su potencial en el manejo de infecciones resistentes (Antonello et al., 2022).

Sin embargo, la aparición de resistencia a la daptomicina es una preocupación creciente. Este desafío ha llevado a explorar terapias complementarias, como el uso de fagos, que podrían mitigar la resistencia y optimizar su uso clínico (Madison et al., 2024). Paralelamente, los esfuerzos en el desarrollo de derivados de la daptomicina buscan mejorar su eficacia y contrarrestar la resistencia emergente (Barnawi et al., 2022).

Daptomicina en enfermedades inflamatorias

La daptomicina, un antibiótico lipopeptídico cíclico, ha emergido como un agente prometedor no solo por su potente actividad antibacteriana contra bacterias grampositivas, sino también por sus efectos antiinflamatorios, especialmente en enfermedades como la artritis reumatoide (AR). Investigaciones recientes sugieren que, además de combatir infecciones, este medicamento puede modular respuestas inmunitarias, lo que abre nuevas posibilidades terapéuticas en el manejo de afecciones inflamatorias. En cuanto a sus mecanismos antiinflamatorios, la daptomicina ha demostrado reducir significativamente la secreción de citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , en macrófagos activados. Estas citocinas desempeñan un papel clave en la amplificación de la inflamación, y su inhibición puede aliviar los síntomas inflamatorios (Ye et al., 2024). En modelos experimentales de artritis inducida por colágeno, la administración de daptomicina ha logrado reducir los síntomas al inhibir la vía de señalización NF- κ B, un regulador central en las respuestas inflamatorias.

Si bien la daptomicina está aprobada principalmente para el tratamiento de infecciones graves, como infecciones cutáneas complicadas y bacteriemias, su capacidad para modular el sistema inmunológico sugiere que también podría ser útil en enfermedades autoinmunes como la AR (Shufang et al., 2019). Además, su eficacia en tratar afecciones como la osteomielitis crónica y las infecciones asociadas a biopelículas microbianas refuerza su versatilidad donde las respuestas inflamatorias desempeñan un papel importante (Lozada, 2018; Araos et al., 2012).

Aunque los hallazgos son alentadores, el uso de daptomicina en enfermedades inflamatorias, aún presenta desafíos, como la posibilidad de efectos secundarios, entre ellos la miopatía, que requiere

una evaluación cuidadosa en entornos clínicos (Araos et al., 2012). Pero a pesar de ello, su potencial como agente antiinflamatorio representa un campo importante para futuras investigaciones, ya que podrían ampliar su uso más allá de las infecciones bacterianas, hacia el tratamiento de afecciones inflamatorias crónicas.

Importancia de la daptomicina en el contexto clínico

Las infecciones bacterianas causadas por patógenos multirresistentes representan actualmente una de las principales amenazas para la salud pública a nivel mundial. Entre estos microorganismos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) ha sido clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un patógeno prioritario debido a su alta capacidad de adaptación y resistencia a múltiples agentes antimicrobianos convencionales (World Health Organization, 2024). Según el informe Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS), se estima que aproximadamente el 45-50 % de las infecciones por *S. aureus* a nivel hospitalario corresponden a cepas resistentes a meticilina, lo que complica significativamente su manejo clínico y aumenta los índices de morbilidad hospitalaria (WHO GLASS, 2024).

Este panorama se agrava en el contexto de infecciones asociadas a biofilms, estructuras microbianas altamente organizadas que confieren a las bacterias una tolerancia intrínseca a los antimicrobianos y al sistema inmune. Se ha reportado que hasta un 80 % de las infecciones crónicas y persistentes en entornos hospitalarios involucran la formación de biofilms (Donlan & Costerton, 2002; Lebeaux et al., 2014), dentro de los cuales MRSA desempeña un papel relevante, sobre todo en infecciones de dispositivos médicos implantables, endocarditis, infecciones óseas y de tejidos blandos.

En este contexto, la daptomicina ha emergido como una opción terapéutica crucial por su capacidad bactericida rápida y su eficacia frente a patógenos grampositivos multirresistentes, incluyendo MRSA y *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE) (Steenbergen et al., 2005). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA han aprobado su uso para infecciones complicadas de piel, tejidos blandos y bacteriemias por MRSA. Además, estudios clínicos recientes han demostrado tasas de éxito terapéutico superiores al 80 % en infecciones complicadas por MRSA,

incluso en casos donde han fallado terapias convencionales como vancomicina y linezolid (Moise et al., 2020; Tong et al., 2015).

Por tanto, resulta de vital importancia continuar profundizando en el estudio de biomoléculas como la daptomicina, no sólo para optimizar su uso clínico actual, sino también para diseñar estrategias combinadas que permitan contrarrestar la resistencia emergente observada en cepas de MRSA y otros grampositivos. Esto permitiría ofrecer alternativas terapéuticas eficaces en infecciones asociadas a biofilms, las cuales representan un desafío creciente en la práctica médica contemporánea (Kullar et al., 2022).

Mecanismo de acción de la daptomicina

La actividad bactericida de la daptomicina se basa en un proceso de dos etapas que involucra una rápida unión a la membrana bacteriana y una inserción irreversible, dependiente de la interacción con el fosfatidilglicerol, un lípido específico de las bacterias. Este mecanismo subraya la importancia de los iones de calcio para potenciar la afinidad y eficacia de la daptomicina. En la primera etapa, la daptomicina se une de manera rápida y reversible al fosfatidilglicerol presente en la membrana bacteriana, un paso esencial para su absorción y acción selectiva (Machhua et al., 2024; Kotsogianni et al., 2021). Esta interacción inicial depende críticamente de los iones de calcio, que facilitan la formación de un complejo estable entre la daptomicina y el fosfatidilglicerol, mejorando su eficacia antimicrobiana (Zhou et al., 2023). En la segunda etapa, la daptomicina se inserta de manera irreversible en la membrana bacteriana, lo que altera su integridad y provoca la despolarización celular. Este daño irreparable culmina en la muerte de la bacteria, lo que convierte a la daptomicina en una herramienta valiosa para combatir infecciones graves (Taylor, 2024; Machhua et al., 2024).

A pesar de su eficacia, existe la preocupación a la resistencia a la daptomicina; esto plantea un desafío importante, y halla la necesidad de investigaciones continuas para comprender mejor su mecanismo de acción y desarrollar estrategias que potencien su efectividad contra cepas resistentes (Taylor, 2024). La idea de modificaciones estructurales y terapias combinadas podría ampliar su utilidad clínica frente a infecciones difíciles de tratar.

Resistencia emergente a la daptomicina

La resistencia a la daptomicina, especialmente en *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*, plantea nuevas formas de combatirlos. Los mecanismos que impulsan esta resistencia son complejos y abarcan mutaciones genéticas y adaptaciones evolutivas en respuesta a la presión antibiótica (Coombs et al., 2024). Entre los mecanismos de resistencia más destacados se encuentran las mutaciones genéticas. Mutaciones en genes como *mprF* y *cls*, que desempeñan un papel crítico en la resistencia a la daptomicina, ya que alteran la biosíntesis de lípidos y la composición de la membrana celular. Estos cambios estructurales reducen la capacidad de la daptomicina para interactuar eficazmente con las membranas bacterianas, disminuyendo su actividad bactericida (Xu et al., 2024; Boutet-Dubois et al., 2023; Coombs et al., 2024). Además, estudios demuestran que la exposición repetida a concentraciones subinhibitorias de daptomicina puede favorecer la selección de cepas resistentes, lo que resalta el papel de la evolución adaptativa en la resistencia bacteriana (Lalani et al., 2018).

La resistencia a este antibiótico puede surgir incluso durante el tratamiento, donde en casos documentados, cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SAMR) adquirieron resistencia a la daptomicina en pocas semanas, danado así la importancia del monitoreo constante de la susceptibilidad en entornos clínicos (Boutet-Dubois et al., 2023). Además, la resistencia cruzada entre la daptomicina y otros antibióticos complica aún más las opciones de tratamiento, limitando la eficacia de terapias alternativas (Madison et al., 2024; Woods et al., 2023). En este sentido se están descubriendo enfoques innovadores para combatir esta problemática. Por ejemplo, la terapia con fagos, que ha mostrado potencial para restaurar la susceptibilidad a la daptomicina en cepas resistentes, ofreciendo una opción prometedora para complementar el tratamiento antibiótico (Madison et al., 2024).

Estrategias combinadas

Las estrategias de combinación con daptomicina (DAP) se han consolidado como un enfoque prometedor para mejorar el tratamiento de infecciones graves; estas combinaciones buscan abordar la creciente resistencia y los fracasos terapéuticos al potenciar la eficacia bactericida de DAP y mitigar la aparición de cepas resistentes. En este contexto, estudios han resaltado los beneficios de combinar DAP con agentes como ceftarolina y fosfomicina, además de explorar innovaciones como la terapia con fagos (Valente et al., 2021).

La combinación de DAP con ceftarolina (CFT) ha demostrado ser especialmente eficaz en infecciones endovasculares complicadas causadas por MRSA, sobre todo cuando las terapias de primera línea no han resultado efectivas (Policarpo et al., 2024). Evidencias provenientes de estudios retrospectivos indican que esta combinación no solo logra la eliminación rápida de bacterias en hemocultivos, sino que también se asocia con bajas tasas de mortalidad hospitalaria en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo (Chapin et al., 2023). Esta eficacia puede atribuirse a la sinergia entre ambos fármacos, ya que la ceftarolina debilita la pared celular bacteriana, facilitando la penetración de la daptomicina y optimizando su efecto bactericida (Lalani et al., 2018).

Por otro lado, la combinación de DAP y fosfomicina también ha mostrado resultados prometedores, especialmente al mejorar la eliminación bacteriana y prevenir el desarrollo de resistencia a DAP (Mishra et al., 2022). Esta sinergia cobra especial relevancia en infecciones persistentes o recurrentes, ya que la fosfomicina posee la capacidad de sensibilizar cepas previamente resistentes. Este enfoque multifacético resulta clave en el manejo de infecciones graves, al ofrecer una solución efectiva frente a bacterias altamente resistentes.

Asimismo, la terapia con fagos ha sido vista como un complemento potencial a la daptomicina, mostrando resultados positivos en casos de infecciones por MRSA resistentes a DAP. Aunque los resultados pueden variar según el tipo de infección y el contexto clínico, esta combinación parece mejorar la eficacia del tratamiento al atacar simultáneamente a las bacterias desde diferentes mecanismos (Madison et al., 2024). Este enfoque innovador representa una alternativa en situaciones donde las opciones terapéuticas convencionales han fracasado, destacando su potencial en el desarrollo de tratamientos personalizados.

Evidencia clínica, seguridad a largo plazo y perspectivas internacionales sobre el uso de daptomicina

En los últimos años, diversos estudios clínicos han evidenciado la eficacia de la daptomicina en el tratamiento de infecciones complicadas causadas por bacterias grampositivas multirresistentes, como MRSA y *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE). Moise et al. (2020) reportaron tasas de éxito clínico del 82 % en pacientes con bacteriemias persistentes por MRSA tratados con daptomicina, especialmente cuando se utilizó en combinación con otros agentes como ceftarolina o fosfomicina, lo que resalta su potencial en terapias combinadas frente a infecciones severas

asociadas a biofilms. Estos resultados han motivado el interés por expandir su uso en contextos de infecciones difíciles de erradicar y de alta mortalidad. No obstante, como sucede con la mayoría de antimicrobianos de uso prolongado, la daptomicina no está exenta de efectos adversos. Si bien se tolera bien en la mayoría de los pacientes, su uso continuo se ha relacionado con miopatías, elevación de enzimas hepáticas y, en casos raros, nefrotoxicidad, especialmente cuando se combina con otros antibióticos potencialmente tóxicos (Lalani et al., 2018). Por ello, las guías clínicas recomiendan realizar un monitoreo regular de la función renal y hepática durante tratamientos prolongados o en pacientes con comorbilidades previas (FDA, 2023). Este aspecto es particularmente relevante en infecciones crónicas asociadas a biofilms, donde los tratamientos suelen extenderse más allá de los esquemas convencionales.

Desde un punto de vista internacional, tanto la OMS como los CDC han reconocido la utilidad de la daptomicina dentro de esquemas terapéuticos combinados en infecciones graves, destacando su potencial no solo en infecciones bacterianas, sino también en escenarios donde el componente inflamatorio sistémico podría comprometer órganos críticos. De hecho, reportes recientes han sugerido investigar el posible rol de la daptomicina y otros antimicrobianos lipofílicos en modelos preclínicos de enfermedades neurodegenerativas asociadas a disbiosis bacteriana o neuroinflamación (CDC, 2023; Zhou et al., 2023). Aunque estas aplicaciones aún se encuentran en etapas tempranas, reflejan el creciente interés global por explorar nuevas funciones terapéuticas de biomoléculas antimicrobianas como la daptomicina.

Situación de la resistencia antimicrobiana y uso de daptomicina en Ecuador

En el contexto ecuatoriano, la resistencia bacteriana también se ha consolidado como un problema sanitario de creciente preocupación. Según el último informe del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SNVE) del Ministerio de Salud Pública (MSP, 2023), se ha evidenciado un aumento sostenido en la prevalencia de infecciones nosocomiales causadas por bacterias grampositivas multirresistentes, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (VRE). El reporte indicó que en hospitales de tercer nivel de Quito y Guayaquil, hasta un 43 % de los aislamientos de *S. aureus* presentaron resistencia a meticilina, lo que limita las opciones terapéuticas convencionales y obliga a recurrir a antimicrobianos de última línea como la daptomicina. Sin embargo, el acceso y uso de

daptomicina en Ecuador es todavía limitado y reservado principalmente para contextos hospitalarios de alta complejidad, bajo protocolos específicos de uso racional y tras la falla terapéutica con vancomicina o linezolid (Villavicencio et al., 2021). Actualmente, no se cuenta con estudios clínicos publicados en el país que evalúen de manera sistemática la eficacia de daptomicina en pacientes con infecciones por MRSA o en biofilms, lo cual deja un espacio relevante para la generación de evidencia local. Este vacío resalta la importancia de promover investigaciones que no sólo evalúen su efectividad clínica, sino también la seguridad de su uso prolongado y su impacto en la resistencia emergente.

Desde una perspectiva humanizada, este panorama evidencia cómo los profesionales de la salud en Ecuador enfrentan diariamente el desafío de tratar infecciones resistentes con recursos limitados, donde las decisiones deben tomarse considerando no sólo la eficacia, sino también el acceso, costo y seguridad de los antimicrobianos disponibles. Fortalecer la investigación y vigilancia microbiológica en el país no es únicamente una prioridad académica, sino una necesidad urgente para proteger la salud pública y garantizar alternativas terapéuticas eficaces para los pacientes ecuatorianos.

Resultados y Discusión

El análisis de las propiedades de la daptomicina y su aplicación en estrategias combinadas evidenció su eficacia como tratamiento frente a infecciones graves causadas por bacterias grampositivas resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Enterococcus faecium*. Las combinaciones de daptomicina con ceftarolina y fosfomicina demostraron sinergia significativa, destacándose una rápida eliminación bacteriana y la prevención del desarrollo de resistencia en estudios clínicos previos (Policarpo et al., 2024; Cooper, 2022). Además, la terapia con fagos como complemento mostró resultados prometedores en casos de resistencia a la daptomicina, sugiriendo su potencial para mejorar las opciones terapéuticas frente a infecciones persistentes y recurrentes (Madison et al., 2024). Estos hallazgos destacan la necesidad de implementar estas combinaciones en protocolos clínicos estándar, especialmente en infecciones endovasculares y bacteriemias complicadas.

En el contexto ecuatoriano, las infecciones por MRSA y otras bacterias multirresistentes representan un desafío creciente como lo presentan en el informe anual de Monitoreo y vigilancia de la resistencia a los antibióticos (USAID, 2008); debido al uso inadecuado de antibióticos y la

limitada disponibilidad de terapias avanzadas en hospitales públicos y privados. Los estudios realizados en Ecuador sobre resistencia bacteriana destacan una prevalencia significativa de infecciones resistentes en entornos hospitalarios, especialmente asociadas a dispositivos médicos. La daptomicina, aunque disponible en ciertas instituciones, no se utiliza ampliamente debido a su alto costo y la falta de capacitación en el uso de terapias combinadas (Cooper, 2022; Madison et al., 2024). Esto limita las opciones de tratamiento efectivo y eleva el riesgo de complicaciones clínicas y mortalidad.

El presente estudio resalta que la daptomicina, utilizada en combinaciones específicas, tiene el potencial de ser una solución eficaz frente a las infecciones complicadas en el ámbito global y local. No obstante, la aparición de resistencia durante el tratamiento y la variabilidad en los resultados clínicos subrayan la importancia de una administración adecuada y de un monitoreo constante (Policarpo et al., 2024; Madison et al., 2024). En Ecuador, la implementación de estas estrategias requiere abordar barreras relacionadas con la distribución desigual de medicamentos avanzados y la necesidad de formar a los profesionales de la salud en terapias innovadoras (Acosta T, 2020). La introducción de programas nacionales para el uso racional de antibióticos y la vigilancia de la resistencia podrían facilitar la adopción de daptomicina combinada como una opción terapéutica estándar (Boutet-Dubois et al., 2023; Woods et al., 2023).

Los hallazgos sobre las propiedades inmunomoduladoras de la daptomicina abren un nuevo campo de investigación que podría ser aplicable a enfermedades inflamatorias prevalentes en el país, como la artritis reumatoide (Ye et al., 2024). Sin embargo, se necesita una evaluación exhaustiva de los posibles efectos secundarios, especialmente la miopatía, y de la viabilidad económica para su integración en sistemas de salud con recursos limitados (Araos et al., 2012). A largo plazo, fomentar la investigación local y la colaboración internacional será clave para optimizar el uso de daptomicina y mejorar los resultados en pacientes ecuatorianos afectados por infecciones graves y enfermedades inflamatorias.

Conclusiones

Las estrategias terapéuticas basadas en daptomicina han demostrado ser una herramienta fundamental para abordar infecciones graves causadas por bacterias grampositivas resistentes a múltiples fármacos, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *Enterococcus faecium*. Su mecanismo de acción único, dependiente del calcio y dirigido al

fosfatidilglicerol de las membranas bacterianas, la posiciona como un recurso clave frente a cepas resistentes. Sin embargo, la creciente aparición de resistencia a este antibiótico plantea desafíos significativos, evidenciando la necesidad de profundizar en la comprensión de sus mecanismos de acción, las mutaciones genéticas involucradas y las adaptaciones bacterianas que comprometen su eficacia.

Ante esto, las combinaciones terapéuticas han emergido como una estrategia prometedora para potenciar la eficacia de la daptomicina y abordar las limitaciones asociadas a la resistencia. La incorporación de agentes como ceftarolina y fosfomicina ha mostrado sinergias significativas que no solo mejoran la actividad bactericida, sino que también ayudan a prevenir el desarrollo de resistencia y sensibilizan cepas previamente resistentes. Estas combinaciones ofrecen una solución efectiva para infecciones persistentes y complicadas, particularmente en contextos clínicos donde las terapias de primera línea han fallado. Además, el uso de terapias innovadoras, como los fagos, amplía las posibilidades de tratamiento, mostrando resultados alentadores al complementar y potenciar el efecto de la daptomicina.

A pesar de los avances logrados, los resultados clínicos aún presentan variabilidad, lo que muestra la importancia de continuar investigando y optimizando los protocolos de tratamiento. Las propiedades inmunomoduladoras emergentes de la daptomicina, como su capacidad para reducir la inflamación mediante la inhibición de vías clave como NF- κ B, abren nuevas perspectivas para su uso en enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Sin embargo, el potencial terapéutico de este antibiótico debe evaluarse cuidadosamente, considerando la posibilidad de efectos secundarios como la miopatía y la necesidad de vigilancia constante para detectar resistencia cruzada con otros antibióticos.

Referencias

1. Acosta, T. (n.d.). El acceso a medicamentos como parte del derecho a la salud en el Ecuador Universidad Andina Simón Bolívar El acceso a medicamentos como parte del derecho a la salud en el Ecuador. <https://repositorio.uasb.edu.ec/bitstream/10644/8022/1/T3473-MDC-Acosta-El%20acceso.pdf>
2. Antonello, R. M., Canetti, D., & Riccardi, N. (2022). Daptomycin synergistic properties from in vitro and in vivo studies: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 78(1), 52–77. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac346>
3. Araos, R., García, P., Chanqueo, L., & Labarca, J. (2012). Daptomicina: características farmacológicas y aporte en el tratamiento de infecciones por cocáceas gram positivas. *Revista Chilena de Infectología*, 29(2), 127–131. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182012000200001>
4. Barnawi, G., Noden, M., Goodyear, J., Marlyn, J., Schneider, O., Beriashvili, D., Schulz, S., Moreira, R., Palmer, M., & Taylor, S. D. (2022). Discovery of Highly Active Derivatives of Daptomycin by Assessing the Effect of Amino Acid Substitutions at Positions 8 and 11 on a Daptomycin Analogue. *ACS Infectious Diseases*, 8(4), 778–789. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00483>
5. Cave, K., & Gould, I. (2021). Daptomycin. Elsevier eBooks, 106–122. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820472-6.00138-9>
6. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Antimicrobial resistance threats report 2023. CDC. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2023-ar-threats-report-508.pdf>
7. Chapin, R. W., McCoy, C., Donohoe, K., & Patel, D. (2023). 2793. Clinical Outcomes of Combination Therapy with Daptomycin and Ceftaroline for Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bloodstream Infection. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(Supplement_2). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.2404>
8. Chu, S., Hu, W., Zhang, K., & Hui, F. (2022). Breeding of High Daptomycin-Producing Strain by Streptomycin Resistance Superposition. *Polish Journal of Microbiology*, 71(3), 463–471. <https://doi.org/10.33073/pjm-2022-041>
9. Coombs Lim, C., G. W., Daley, D. A., Princy Shoby, & Shakeel Mowlaboccus. (2024). Whole-genome sequencing identifies MprF mutations in a genetically diverse population

- of daptomycin non-susceptible *Staphylococcus aureus* in Australia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 63(5), 107144–107144. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107144>
10. Donlan, R. M., & Costerton, J. W. (2002). Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2), 167–193. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.2.167-193.2002>
 11. Dubois, B, A., Magnan, C., Lienard, A., Pouget, C., Bouchet, F., Marchandin, H., Larcher, R., Lavigne, J.-P., & Pantel, A. (2023). In Vivo-Acquired Resistance to Daptomycin during Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antibiotics*, 12(12), 1647. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121647>
 12. Food and Drug Administration. (2023). Cubicin (daptomycin) prescribing information. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021572s050lbl.pdf
 13. Kana, B. D. (2024). eLife assessment: Daptomycin forms a stable complex with phosphatidylglycerol for selective uptake to bacterial membrane. <https://doi.org/10.7554/elife.93267.1.sa3>
 14. Kotsogianni, Wood, T. M., Alexander, F. M., Cochrane, S. A., & Martin, N. I. (2021). Binding Studies Reveal Phospholipid Specificity and Its Role in the Calcium-Dependent Mechanism of Action of Daptomycin. *ACS Infectious Diseases*, 7(9), 2612–2619. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00316>
 15. Kullar, R., Sakoulas, G., Deresinski, S., & van Hal, S. J. (2022). When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia treatment failures and the potential role for combination therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(3), 691–705. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab480>
 16. Lalani, T., Chu, V. H., Park, L. P., Cecchi, E., Corey, G. R., Durante-Mangoni, E., ... & Fowler, V. G. (2018). Daptomycin plus β -lactam combination therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: A randomized clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*, 66(2), 213–220. <https://doi.org/10.1093/cid/cix756>
 17. Lebeaux, D., Ghigo, J. M., & Beloin, C. (2014). Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 78(3), 510–543. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14>

18. Lozada, M. M. (2018). Comments of Clinical and Microbiological Experience with Daptomycin in Chronic Osteomyelitis Treatment. *Cohesive Journal of Microbiology & Infectious Disease*, 2(2). <https://doi.org/10.31031/cjmi.2018.02.000535>
19. Machhua Pragyansree, Vignesh Gopalakrishnan Unnithan, Liu, Y., Jiang, Y., Zhang, L., & Guo, Z. (2024). Daptomycin forms a stable complex with phosphatidylglycerol for selective uptake to bacterial membrane. *BioRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory). <https://doi.org/10.7554/elife.93267.2>
20. Madison, C. L., Anja, Luedeke, C. E., Neeka Hajjafar, Srivastava, P., Berti, A. D., Bayer, A. S., & Razieh Kebriaei. (2024). It takes two to tango: Preserving daptomycin efficacy against daptomycin-resistant MRSA using daptomycin-phage co-therapy. *Microbiology Spectrum*. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00679-24>
21. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2023). Informe anual de vigilancia de resistencia antimicrobiana, 2023. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SNVE). <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2024/01/Informe-resistencia-antimicrobiana-2023.pdf>
22. Mishra, A., Aggarwal, A., & Khan, F. (2024). Medical Device-Associated Infections Caused by Biofilm-Forming Microbial Pathogens and Controlling Strategies. *Antibiotics*, 13(7), 623–623. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13070623>
23. Mishra, N. N., Lew, C., Abdelhady, W., Lapitan, C. K., Proctor, R. A., Rose, W. E., & Bayer, A. S. (2022). Synergy Mechanisms of Daptomycin-Fosfomicin Combinations in Daptomycin-Susceptible and -Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: In Vitro , Ex Vivo , and In Vivo Metrics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(1). <https://doi.org/10.1128/aac.01649-21>
24. Moise, P. A., North, D., Steenbergen, J. N., & Sakoulas, G. (2020). Current options for the treatment of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults: A focus on daptomycin. *Clinical Infectious Diseases*, 71(Supplement_4), S274–S284. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa624>
25. Papachatzi, E., Despoina Gkentzi, Sotiris Tzifas, Dassios, T., & Dimitriou, G. (2024). Daptomycin Use for Persistent Coagulase-Negative Staphylococcal Bacteremia in a Neonatal Intensive Care Unit. *Antibiotics*, 13(3), 254–254. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030254>

26. Policarpo, S., Duro, R., Pereira, N. R., & Santos, L. (2024). Daptomycin and Ceftaroline Combination Therapy in Complicated Endovascular Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.54134>
27. Sharma, M., Rawat, R., Pandey, E., Sharma, S., Sadhu, V., & Raghava Reddy Kakarla. (2024). Biofilm-associated Infections and Their Management. *Royal Society of Chemistry EBooks*, 53–73. <https://doi.org/10.1039/bk9781837672813-00053>
28. Shufang, L., Ye, Yang., Zhu, Jing. (2019). Application of daptomycin to preparation of medicines for treating rheumatoid arthritis.
29. Steenbergen, J. N., Alder, J., Thorne, G. M., & Tally, F. P. (2005). Daptomycin: A lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(3), 283–288. <https://doi.org/10.1093/jac/dki017>
30. Taylor, S. D. (2024). Synthesis, Mechanism of Action and SAR Studies on the Cyclic Lipopeptide Antibiotic Daptomycin. *Canadian Journal of Chemistry*, 102(7), 414–424. <https://doi.org/10.1139/cjc-2024-0040>
31. Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
32. USAID. (2008). Informe Anual de la Red de Monitoreo/ Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. Retrieved January 22, 2025, from https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2016/08/Informe_anual_2008.pdf
33. Valente, L. G., Federer, L., Iten, M., Grandgirard, D., Leib, S. L., Jakob, S. M., Matthias Haenggi, Cameron, D. R., Que, Y.-A., & Prazak, J. (2021). Searching for synergy: combining systemic daptomycin treatment with localised phage therapy for the treatment of experimental pneumonia due to MRSA. *BMC Research Notes*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05796-1>
34. Villavicencio, F., Granja, C., & Espinosa, C. (2021). Retos en la gestión de antimicrobianos de última línea en hospitales de Ecuador: enfoque en infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Revista Ecuatoriana de Infectología*, 8(2), 91–98. <https://doi.org/10.32719/26312483.2021.8.2.3>

35. WHO GLASS. (2024). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2024. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240080302>
36. Woods, R. J., Forstchen, M., Kinnear, C., McKaig, J., Patel, T., Tracy, K., Young, C., & Read, A. F. (2023). Rising daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* across a hospital system occurred via rampant recurrent evolution and occasional transmission between patients. *BioRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory). <https://doi.org/10.1101/2023.05.09.540070>
37. World Health Organization. (2024). WHO bacterial priority pathogens list for R&D of new antibiotics, 2024 update. WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081323>
38. Xu, Y., Xiao, Y., Zhao, H., Wang, B., Yu, J., Shang, Y., Zhou, Y., Wu, X., Guo, Y., & Yu, F. (2024). Phenotypic and genetic characterization of daptomycin non-susceptible *Staphylococcus aureus* strains selected by adaptive laboratory evolution. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1453233>
39. Ye, Y., Liang, Y., Huang, L., Cao, X., Xia, Z., & Liang, S. (2024). Daptomycin alleviates collagen-induced arthritis via suppressing inflammatory cytokines and NF- κ B pathway. *International Immunopharmacology*, 144, 113648–113648. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113648>
40. Zafer, M. M., Mohamed, G. A., Ibrahim, S. R. M., Ghosh, S., Bornman, C., & Elfaky, M. A. (2024). Biofilm-mediated infections by multidrug-resistant microbes: a comprehensive exploration and forward perspectives. *Archives of Microbiology*, 206(3). <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03826-z>
41. Zhou, C., Luo, F., Lei, W., Chen, C., Zhang, Y., & Zhang, X. (2023). Exploring antimicrobial peptides as neuroprotective agents in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1154291. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1154291>

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).