

[¿Nuevo y mejorado? Una revisión de nuevos antibióticos para bacterias Gram-positivas](#)

M. Abbas, M. Paul, A. Huttner

Clinical Microbiology and Infection. Vol 23, No 10, P697-703, 2017

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.010>

Resumen

Antecedentes

El número de antibióticos en desarrollo dirigidos a patógenos grampositivos ha aumentado en los últimos años.

Objetivos

Esta revisión narrativa tiene como objetivo proporcionar un resumen de la evidencia existente sobre la eficacia, el espectro microbiológico y la seguridad de los antibióticos sistémicos novedosos que han sido autorizados recientemente o han completado ensayos de fase III, y poseen actividad predominantemente contra organismos grampositivos.

Fuentes

Se realizó una revisión de la literatura publicada a través de la base de datos MEDLINE. Además, los ensayos en curso se identificaron mediante una búsqueda en la plataforma de registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov, y cuando se estableció contacto con las compañías farmacéuticas necesarias, responsables del desarrollo de la droga para obtener más información.

Contenido

Se presentan datos sobre desarrollo, espectro microbiológico, propiedades farmacocinéticas / farmacodinámicas, eficacia clínica, seguridad y costo para las nuevas cefalosporinas ceftarolina y ceftobiprol; los lipoglicopéptidos dalbavancina, oritavancina y telavancina; las fluoroquinolonas delafloxacina, nemonoxacina y zabofloxacina; el inhibidor de la dihidrofolato-reductasa iclaprim; la pleuromutilina lefamulina; y la tetraciclina omadaciclina.

Trascendencia

Aunque prometedores, estos nuevos antibióticos se han probado hasta ahora en infecciones no graves cuyo tratamiento generalmente no es complicado y cuyas etiologías no eran predominantemente patógenos multirresistentes. Ninguno de los nuevos antibióticos ha mostrado superioridad a la atención estándar y ninguno ha sido investigado para obtener resultados relevantes para el paciente. Siguen faltando datos de seguridad y farmacocinéticos. Queda por determinar cómo se integrarán estos nuevos medicamentos en el arsenal actual.

Palabras clave: [Antibióticos](#): Neumonía adquirida de la comunidad, [Bacterias grampositivas](#), [Neumonía asociada a la salud](#), [Staphylococcus aureus resistente a la meticilina](#), [Nuevos antimicrobianos](#), [Infecciones de piel y tejidos blandos](#), [Enterococcus faecium resistente a la vancomicina](#)

Introducción

La aparición y propagación de patógenos grampositivos resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina* (MRSA) y *Enterococcus* spp resistente a *vancomicina* (VRE) han estimulado el desarrollo de nuevos medicamentos, con cambios legislativos y regulatorios recientes que promueven y facilitan el descubrimiento y desarrollo de antibióticos [1]. Estos incluyen otorgar el estado de 'vía rápida' o 'producto calificado para enfermedades infecciosas' (QIDP), que proporciona una revisión rápida o cinco años adicionales de exclusividad de mercado, respectivamente [2].

El propósito de esta revisión narrativa es resumir la evidencia existente sobre la eficacia, el espectro microbiológico y la seguridad de los antibióticos sistémicos (a) que se dirigen predominantemente a *S. aureus* o enterococos y (b) que se han

autorizado recientemente o se han sometido a ensayos clínicos de fase III para del que se dispone al menos de resultados preliminares.

Expectativas de la evidencia sobre antibióticos contra bacterias Gram-positivas

Consideramos la evidencia en relación con las siguientes expectativas clínicas. En la comunidad, necesitamos antibióticos orales activos contra *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina y MRSA. Las infecciones relevantes son infecciones respiratorias superiores o inferiores e infecciones de piel / tejidos blandos, respectivamente. Los resultados de interés relevantes para el paciente son los días de enfermedad, el tiempo para volver a la actividad inicial y los ingresos al hospital. En los hospitales, necesitamos mejores antibióticos contra MRSA y VRE. Las infecciones de interés son principalmente bacteriemia, neumonía intrahospitalaria y asociada al ventilador y endocarditis causada por estos patógenos. El principal resultado de interés es la mortalidad por todas las causas. Otros resultados de interés incluyen la duración de la estancia hospitalaria, el uso de recursos, los eventos adversos y el desarrollo de resistencias.

Cefalosporinas

A menudo denominadas cefalosporinas de 'quinta generación', la ceftarolina y el ceftobiprol son los primeros β -lactámicos que poseen actividad anti-MRSA como resultado de su alta afinidad por la proteína 2a de unión a penicilina. Aunque ambos tienen alguna actividad contra patógenos gramnegativos seleccionados, estos fármacos lograron la aprobación por su actividad antigrampositiva. Sus perfiles farmacocinéticos se detallan en el material complementario (Tabla S1). Ambos son caros ([Tabla 1](#)).

Tabla 1 Resumen del estado de aprobación, dosis, costos aproximados y espectro de actividad de los antibióticos

Molécula	Aprobación de la FDA	Aprobación de la EMA	Dosis (para función renal normal)	Costo total (para función renal normal y adulto de ~70 kg) ^a	Duración típica del tratamiento (días)	Espectro de actividad	Inactivo contra	Referencia
Ceftarolina	2010	2012	600 mg / 12 h	€ 1320	10	MRSA CoNS PNS-SP BHS <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i> VRE ESBL-E <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	56 , 57 , 58 , 59
Ceftobiprol	no aprobado	no aprobado ^b	500 mg / 8 h	€ 1990	10	MRSA CoNS PNS-SP BHS <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> ^c	<i>E. faecium</i> VRE ESBL-E	17 , 60 , 61
Dalbavancina	2014	2015	Dosis única de 1500 mg (o 1000 mg seguidos 1 semana después de 500 mg)	N / A	7–14	MRSA CoNS BHS <i>E. faecium</i>	ninguna	62 , 63
Oritavancina	2014	2015	1200 mg dosis única	€ 2260	10	MRSA es contras BHS <i>E. faecium</i> (incluido VRE)		63 , 64
Tedizolid	2014	2015	200 mg / 24 h	€ 1008	6	MRSA es contras BHS		56 , 65 , 66

Molécula	Aprobación de la FDA	Aprobación de la EMA	Dosis (para función renal normal)	Costo total (para función renal normal y adulto de ~70 kg) ^a	Duración típica del tratamiento (días)	Espectro de actividad	Inactivo contra	Referencia
						<i>E. faecium</i> (incluido VRE)		
Delafloxacin	no aprobado	no aprobado	300 mg / 8 h	N / A	N / A	MRSA CoNS BHS PNS-SP <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>		41 , 42
Nemonoxacina	no aprobado	no aprobado	500 mg / 24 h	N / A	N / A	MRSA CoNS BHS	<i>E. faecium</i>	67
Zabofloxacin	no aprobado	no aprobado	367 mg (tableta por vía oral)	N / A	5	MSSA CoNS PNS-SP <i>H. influenzae</i>	MRSA MRCoNS <i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	49 , 68
Iclaprim	no aprobado	no aprobado	80 mg / 12 h	N / A	5–14	MRSA BHS	<i>E. faecium</i>	69
Lefamulina	no aprobado	no aprobado	150 mg / 12 h (vía oral) 600 mg / 12 horas (vía oral)	N / A	N / A	MRSA BHS PNS-SP VRE	<i>E. faecium</i>	51 , 52
Omadaciclina	no aprobado	no aprobado	100 mg / 24 h (iv) 150 mg / 24 h (po)	N / A	N / A	MRSA es <i>E. faecium</i> (incluido VRE) PNS-SP BHS		53
Comparación								
Vancomicina	1958	N / A	2 g / 24 h	€ 518	14	MRSA <i>E. faecium</i> PNS-SP BHS	ninguna	
Daptomicina	2003	2006	6 mg / kg / 24 h	€ 1008	14	MRSA es <i>E. faecium</i> (incluido VRE) PNS-SP BHS		

Molécula	Aprobación de la FDA	Aprobación de la EMA	Dosis (para función renal normal)	Costo total (para función renal normal y adulto de ~70 kg) ^a	Duración típica del tratamiento (días)	Espectro de actividad	Inactivo contra	Referencia
Ceftriaxona	1984	N / A	2 g / 24 h	€ 110	10	BHS PNS-SP	MRSA CoNS <i>E. faecium</i>	
Linezolid	2000	2000	600 mg / 12 h	€ 1040	10	MRSA CoNS BHS <i>E. faecium</i>		56 , 65

Abreviaturas: BHS, estreptococo β -hemolítico; CoNS, estafilococos coagulasa negativos; ESBL-E, *Enterobacteriaceae* productoras de β -lactamasa de espectro extendido; MRCoNS, estafilococos coagulasa negativos resistentes a metilicina; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina; PNS-SP, *Streptococcus pneumoniae* no sensible a penicilina; VRE, *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina.

a Los costos son aproximados y pueden variar según el país y / o región.

b Aprobado en 13 países europeos.

c Actividad variable.

Ceftarolina

Ceftaroline fosamil (Teflaro[®] en los EE.UU. y Zinforo[®] en Europa) lograron Agencia Europea de Medicamentos aprobación (EMA) en 2012. Un profármaco inactivo, fosamil ceftarolina, se convierte rápidamente in vivo a la ceftarolina metabolito activo.

La ceftarolina tiene una amplia gama de actividad (Tabla 1). Sin embargo, tanto de bajo nivel [3] y de alto nivel [4] se ha observado resistencia a la ceftarolina en cepas de MRSA; particularmente preocupantes son los informes recientes de resistencia descubierta en aislados clínicos de MRSA de pacientes en regiones geográficas que nunca han estado expuestos al fármaco [5, 6]. Se sabe poco del impacto ecológico de la ceftarolina, aunque se espera que sea menor, ya que el fármaco no se excreta en las heces [7].

Se realizaron dos ensayos controlados aleatorios (ECA) de no inferioridad de fase III internacionales multicéntricos para la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) [8, 9] en el que la ceftarolina alcanzó la no inferioridad con respecto a la ceftriaxona (ver [Material complementario, Tabla S2](#)). Ambos estudios excluyeron a los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y aquellos con comorbilidades; no hubo más de diez aislados de *S. pneumoniae* de múltiples fármacos y un aislado de MRSA en ninguno de estos ensayos. Tres ECA de no inferioridad de fase III para infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (cSSTI) mostraron que la ceftarolina no es inferior a la vancomicina más aztreonam (ver [Material complementario, Tabla S2](#)) [10, 11, 12]. Uno de los estudios tenía criterios de inclusión más amplios y probó una dosis más alta del fármaco [12]. En estos ensayos, MRSA representó entre el 30% y el 40% de los cultivos positivos. Aunque los datos retrospectivos del registro CAPTURE patrocinado por la industria sugieren que la ceftarolina puede tener un papel en la neumonía adquirida en el hospital (HAP) [13] e infecciones del pie diabético [14], los pacientes con estas infecciones fueron excluidos de los ensayos. En esos ensayos, la ceftarolina pareció ser bien tolerada (ver [Material complementario, Tabla S3](#)), pero han surgido varios informes posteriores a la comercialización de mielotoxicidad grave asociada con la exposición prolongada (> 7 días) a la ceftarolina [15, 16].

Ceftobiprol

Aunque todavía no aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y EMA, medocaril ceftobiprol (ZEVTERA[®], Mabelio[®]) está aprobado en 14 países europeos y recibió el estatus de la FDA en 2015 QIDP.

Un profármaco inactivo, ceftobiprol medocaril, se convierte rápidamente en el metabolito activo ceftobiprol y tiene una amplia gama de actividad (Tabla 1), incluida una actividad variable contra *Pseudomonas aeruginosa* y otros sobreexpresores de AmpC [17, 18]. Dadas sus concentraciones indetectables en las heces, se espera que el ceftobiprol tenga un efecto menor sobre la flora intestinal [19].

Dos ensayos de fase III mostraron la no inferioridad del ceftobiprol (ver [Material complementario, Tabla S2](#)) en el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel [20, 21], pero el fármaco no fue aprobado para estas indicaciones debido a preocupaciones de la FDA con respecto al control de calidad de los datos de los ensayos. En ensayos más

recientes, se demostró la no inferioridad de la ceftriaxona con o sin linezolid (ver [Material complementario, Tabla S2](#)) para el tratamiento de la NAC [22] al igual que la no inferioridad de ceftazidima con linezolid para la HAP no asociada al ventilador [23]. En el último ensayo, sin embargo, no se logró la no inferioridad en pacientes con neumonía asociada al ventilador (NAV), con tasas de curación en la subpoblación NAV de solo el 23% frente al 36%. La actividad variable del fármaco contra *P. aeruginosa* y el hecho de que es hidrolizado por β -lactamasa de espectro extendido y β -lactamasas AmpC pueden haber influido [18]. Además, en este ensayo, hubo más pacientes con cultivos de MRSA (11,4%) que en el ensayo anterior (solo un paciente).

La experiencia limitada de estos ensayos muestra que el ceftobiprol parece ser bien tolerado (ver [Material complementario, Tabla S3](#)).

Lipoglicopéptidos

Tanto la dalbavancina como la oritavancina se comercializan recientemente, pero no son medicamentos nuevos. Al igual que la vancomicina, ejercen su actividad bactericida al unirse al residuo d- alanil- d- alanina en las cadenas de peptidoglicano en crecimiento, lo que evita la transpeptidación y, por lo tanto, la formación de la pared celular [24]. A diferencia de la vancomicina, estas moléculas semisintéticas poseen una cadena lateral lipídica que confiere nuevas propiedades farmacocinéticas (ver [Material complementario, Tabla S1](#)), incluida una alta unión a proteínas y una vida media inusualmente larga, que permite la terapia de dosis única. Son activos contra MRSA, estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus faecium* susceptible a la vancomicina, pero no VRE (Tabla 1). Su precio actual es muy elevado ([Tabla 1](#)).

Dalbavancina

La dalbavancina (Xydalba®) se desarrolló en la década de 1980 mediante modificaciones químicas del armazón de teicoplanina. La FDA y la EMA aprobaron la dalbavancina para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de la estructura de la piel en adultos (ABSSSI) en 2014 y 2015, respectivamente.

Después de una dosis única en sujetos sanos, se encuentran concentraciones medibles en las heces hasta el día 14, observándose un aumento de colonias de Enterobacteriaceae. Por tanto, la dalbavancina tiene un impacto ecológico sobre la flora intestinal, aunque actualmente se desconoce su alcance [25].

Aunque los ensayos de fase III DISCOVER 1 y 2 mostraron no inferioridad a la vancomicina seguida de linezolid oral en el tratamiento de ABSSSI [26], no se informaron las duraciones ni los niveles mínimos séricos de vancomicina intravenosa. Se aisló MRSA en el 12,0% de todos los pacientes y en el 23,6% de los pacientes con cultivos positivos. Estos dos estudios evaluaron la eficacia de dos dosis semanales de dalbavancina. Para permitir la comercialización de un régimen de dosis única, se realizó un ECA adicional de fase III que mostró no inferioridad al régimen de dos dosis [27].

La dalbavancina fue bien tolerada en estos ensayos (ver [Material complementario, Tabla S3](#)), aunque las enzimas hepáticas se elevaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con dalbavancina que en los tratados con vancomicina [28].

Oritavancina

Un derivado de vancomicina, oritavancina (Orbactiv® aprobaciones de la FDA y EMA obtenidos) para ABSSSI en 2014 y 2015, respectivamente.

Las concentraciones de oritavancina fueron medibles, aunque bajas, después de 7 días en las heces de sujetos sanos que recibieron el fármaco [29]; queda por determinar el impacto ecológico de la oritavancina.

La evidencia de la eficacia clínica de la oritavancina se deriva de dos ECA de fase III informados por separado pero diseñados de manera idéntica (SOLO 1 y 2), que demostraron no inferioridad a la vancomicina en ABSSSI [30, 31]. En estos ensayos, el resultado primario fue una respuesta local temprana (48 a 72 h) (cese de la diseminación o reducción de la lesión cutánea); Las condiciones posteriores a la aleatorización, como la osteomielitis y el desarrollo de abscesos, se informaron como eventos adversos en lugar de eventos de resultado. Hubo seis eventos de osteomielitis en los grupos de oritavancina combinados versus uno en los grupos de vancomicina. En ambos ensayos, MRSA fue el patógeno causante en aproximadamente el 20% de todos los pacientes y alrededor del 30% en pacientes con un cultivo positivo.

Los eventos adversos frecuentes se describen en el [material complementario \(Tabla S3\)](#). Se informó que la oritavancina fue bien tolerada en estos ensayos, aunque los eventos adversos que llevaron a la suspensión del fármaco ocurrieron con más frecuencia en el grupo de oritavancina SOLO II, mientras que los pacientes tratados con oritavancina SOLO I vieron elevaciones de transaminasas más frecuentes, aunque transitorias [30]. La oritavancina tiene una actividad débil sobre el sistema del citocromo P450; la coadministración con warfarina puede resultar en una mayor exposición y un mayor riesgo de hemorragia [32]. Además, la oritavancina puede prolongar artificialmente el tiempo de tromboplastina parcial activada hasta 5 días, lo que contraindica su coadministración con heparina intravenosa no fraccionada, y el índice internacional normalizado y el tiempo de protrombina hasta 24 h [33].

Oxazolidinonas

Tedizolid

El fosfato de tedizolid (Sivextro[®]) es una oxazolidinona sintética desarrollada por primera vez en Corea en la década de 2000 y aprobada por la FDA (2014) y la EMA (2015) para el tratamiento de ABSSSI. Tedizolid inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 50S bacteriana. Es activo contra MRSA, MRSA resistente a linezolid y VRE (Tabla 1). Aunque el tedizolid muestra una potencia anti-MRSA *in vitro* de dos a ocho veces mayor que la de linezolid, esto puede compensarse *in vivo* por la importante unión a proteínas del primero [34]. El fármaco se metaboliza en el hígado y se excreta principalmente en las heces en su forma de metabolito de sulfato de tedizolid, que parece tener una actividad antibacteriana limitada, pero el 10% se convierte de nuevo en tedizolid activo [35], dejando su impacto ecológico aún desconocido. Otras propiedades farmacocinéticas se detallan en el material complementario (Tabla S1).

La evidencia de la eficacia clínica en ABSSSI proviene de dos ECA de fase III: ESTABLISH 1 comparó tedizolid oral de 6 días con linezolid oral de 10 días, y ESTABLISH 2 comparó los mismos regímenes pero con un cambio intravenoso-oral. Ambos ensayos utilizaron el criterio de valoración primario temprano (48-72 h) de ausencia o reducción de la diseminación y mostraron no inferioridad con linezolid [36, 37]. En estos ensayos, el SARM fue el patógeno causante en el 16% al 27% de todos los pacientes y en el 27% al 43% de los pacientes con cultivo positivo. Los ensayos de fase III para CAP y HAP están en curso.

Aunque se informó que el fármaco se tolera bien en general, no existen datos de seguridad para los pacientes tratados durante más de 6 días. Aunque no se hace ninguna mención en los informes originales de ESTABLISH, un análisis conjunto de los datos de esos ensayos señala un alto nivel de insuficiencia hepática en los brazos de tedizolid y linezolid (28,5% y 33,4%); sin embargo, no está claro si era enfermedad basal o en qué medida, ya que los pacientes con hepatitis C fueron admitidos [38]. La toxicidad hepática grave fue poco común, al igual que la mielotoxicidad (ver Material complementario, Tabla S3). Los datos *in vitro* muestran que tedizolid es un inhibidor débil de la monoamino oxidasa [39]. De hecho, los pacientes que recibieron estos medicamentos fueron excluidos de los ensayos clínicos.

El tedizolid es más caro que el linezolid (Tabla 1).

Fluoroquinolonas

La mayoría de estos fármacos siguen estando en fase de investigación, y solo la delafloxacina ha completado los ensayos de fase III. La zabofloxacina ha completado un ensayo de fase III en Corea, aunque no está claro si se comercializará en Europa [40].

Delafloxacina

La delafloxacina (Baxdela[®]) es activa contra MRSA, algunas cepas de *Enterococcus faecalis* y los patógenos intracelulares *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma* spp. y *Legionella* spp. [41, 42].

Es una fluoroquinolona de doble diana, capaz de formar complejos escindibles con ADN y topoisomerasa IV o ADN girasa y de inhibir la actividad de estas enzimas tanto en bacterias Gram positivas como Gram negativas [43]. Las propiedades farmacocinéticas se describen en el material complementario (Tabla S1).

Dos ensayos recientes de fase III (PROCEDIMIENTO 1 y 2) mostraron que la delafloxacina no era inferior a la vancomicina más aztreonam para el tratamiento de ABSSSI [44, 45]; uno de los ensayos involucró un cambio intravenoso-oral para delafloxacina [45]. En uno de los ensayos, MRSA fue el patógeno responsable del 26% de todos los pacientes y del 35% en pacientes con un cultivo positivo [44]. Un ensayo de fase III para el CAP está actualmente en curso (clinicaltrials.gov, NCT02679573).

Los datos sobre la seguridad de la delafloxacina son limitados, ya que los resultados de estos ensayos aún no se han publicado (ver Material complementario, Tabla S3). Se presentó una solicitud de la FDA para ABSSSI en octubre de 2016.

Nemonoxacina

Nemonoxacin (Taigexyn[®]) es una quinolona no fluorada actualmente aprobado para su uso en PAC en Taiwan y China continental. La FDA otorgó a la nemonoxacina QIDP y designaciones de vía rápida para CAP y ABSSSI en diciembre de 2013. Posee un amplio espectro de actividad bactericida (Tabla 1) [46].

En un ensayo de fase II / III que comparó dos dosis (750 y 500 mg) de nemonoxacina oral con levofloxacina oral para la NAC, la dosis de 750 mg alcanzó el margen de no inferioridad del 15% mientras que la dosis de 500 mg no lo hizo [47]. Otro ensayo de fase III (NCT01529476) que compara la nemonoxacina oral (500 mg) con la levofloxacina oral para la NAC se programó para finalizar en abril de 2012, pero los resultados no se han publicado. Recientemente se completó un ensayo de fase III que compara la nemonoxacina intravenosa con la levofloxacina intravenosa para la NAC (NCT02205112), pero en el momento de redactar este informe no se disponía de resultados preliminares.

Hay datos limitados sobre la seguridad de la nemonoxacina (ver Material complementario, Tabla S3). En los ensayos de fase II, un número similar de pacientes tratados con nemonoxacina o levofloxacina experimentaron una prolongación del intervalo QTc y mielotoxicidad [47].

Zabofloxacina

La zabofloxacin es una fluoroquinolona oral que existe en dos formas: aspartato e hidrocloreuro; ambos tienen perfiles farmacocinéticos similares [48]. Parece tener una mayor actividad *in vitro* contra los agentes grampositivos que el moxifloxacino, como lo demuestran los valores de MIC [49].

Un ensayo de fase III mostró que la tableta de zabofloxacin 367 mg por vía oral una vez al día durante 5 días (más 2 días de placebo) no fue inferior a la moxifloxacino 400 mg una vez al día durante 7 días para pacientes con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que no requirieron hospitalización) [40]. El criterio de valoración principal se determinó en la población por protocolo; no está claro qué criterio utilizaron los investigadores para determinar si había una indicación de tratamiento con antibióticos.

Inhibidores de diaminopirimidina dihidrofolato reductasa

Iclaprim

Con actividad bactericida contra patógenos grampositivos ([Tabla 1](#)), iclaprim se probó como monoterapia para infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel en dos ensayos de fase III (ASSIST 1 y 2; estos estudios siguen sin publicarse). La FDA no otorgó la aprobación de mercado debido a que el medicamento no logró la no inferioridad en estos ensayos y debido a preocupaciones de seguridad, entre las que se encuentran la prolongación del intervalo QTc. Actualmente se encuentran en curso dos ensayos de fase III (REVIVE 1 y 2) para evaluar la no inferioridad de la vancomicina en el tratamiento de ABSSSI ([NCT02600611](#) y [NCT02607618](#)). También se está planificando un ECA que evalúe el iclaprim para el tratamiento de HAP (INSPIRE) [50].

Pleuromutilina

Lefamulina

Esta pleuromutilina semisintética inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 50S. Es activo contra MRSA, VRE y *S. pneumoniae* no sensible a penicilina [51]. Además, posee cierta actividad *in vitro* contra *Legionella pneumophila* , *C. pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* [52]. Curiosamente, la lefamulina tiene MIC más bajas para *E. faecium* no sensible a vancomicina que para cepas sensibles a vancomicina [51]. Actualmente se encuentran en curso dos ensayos de no inferioridad de fase III para el tratamiento de la NAC: LEAP 1 y 2, que comparan lefamulina con moxifloxacino +/- linezolid ([NCT02559310](#) , [NCT02813694](#)).

Tetraciclinas

Omadaciclina

Omadacycline es un antibiótico aminometilciclina que ha recibido QIDP y estado de vía rápida. Posee actividad *in vitro* contra una gran variedad de patógenos Gram-positivos y Gram-negativos ([Tabla 1](#)) [53]. Es bacteriostático e inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosómica 30S. Se espera que las modificaciones estructurales del andamio de tetraciclina permitan que la molécula resista el flujo de tetraciclina y los mecanismos de resistencia de protección de los ribosomas [53]. El primer ensayo de fase III de Omadacycline fue prematuramente 'detenido administrativamente para abordar la alineación con una nueva guía de la FDA sobre ABSSSI' [54]. Recientemente se completó un segundo ECA de fase III que compara la omadaciclina intravenosa a oral con el linezolid intravenoso a oral para el tratamiento de ABSSSI ([NCT02378480](#)). La empresa ha indicado que los resultados preliminares no publicados muestran no inferioridad [70]. Actualmente se encuentran en curso ensayos de fase III que comparan omadaciclina oral con linezolid oral para ABSSSI ([NCT02877927](#)) y omadaciclina intravenosa a oral con moxifloxacino intravenosa a oral para CAP ([NCT02531438](#)).

Discusiones y conclusiones

Todos estos nuevos antibióticos dirigidos a patógenos grampositivos han alcanzado la no inferioridad, pero ninguno ha ganado superioridad, sobre los antibióticos "estándar"; en algunos ensayos, los márgenes de no inferioridad fueron tan amplios como el 15% [23]. Los nuevos medicamentos han sido probados para infecciones que son relativamente fáciles de tratar y han obtenido la aprobación del mercado a través de indicaciones clínicas limitadas con puntos finales primarios fácilmente alcanzables y a veces subjetivos, no las infecciones ni los patógenos para los que son necesarios. El descubrimiento de cepas de *S. aureus* resistentes a ceftarolina en áreas donde el fármaco nunca se había utilizado subraya la necesidad de contar con más datos microbiológicos y clínicos. Por último, ninguno de los ensayos informa resultados relevantes para el paciente.

Los cambios legislativos y regulatorios de hecho han estimulado un aumento relativo en la cantidad de antibióticos que recientemente lograron o compiten por la aprobación del mercado, pero muchos de los nuevos agentes descritos aquí tienen inconvenientes sustanciales que afectarán su capacidad para satisfacer las necesidades actuales. Los principales son su alto

costo, la escasez de datos sólidos de efectividad clínica (versus eficacia) y propiedades farmacocinéticas que pueden obstaculizar esa efectividad *in vivo* (alta unión a proteínas) o introducir problemas de seguridad y resistencia (semividas extremadamente largas).

En parte debido al alto precio de los nuevos agentes, muchos programas de administración tanto en Europa como en los EE. UU. imponen restricciones en su prescripción, lo que a su vez ralentizará la acumulación de datos clínicos del "mundo real" muy necesarios. Es probable que las expectativas de los médicos difieran de los requisitos de las agencias reguladoras. Como ocurre con todos los antibióticos recientemente comercializados, faltan datos de eficacia sobre infecciones graves pero más raras, como endocarditis, meningitis y osteomielitis (incluidas las debidas a patógenos multirresistentes), al igual que datos de resultados en poblaciones "no controladas por ensayos controlados aleatorios", como niños, enfermos críticos, ancianos y obesos. Además, en algunos de los ensayos sobre infecciones cutáneas, proporciones considerables de pacientes (más de una cuarta parte [10 , 26]) presentado con 'absceso mayor'. En ocasiones, estas infecciones pueden tratarse satisfactoriamente mediante incisión sola, sin necesidad de tratamiento con antibióticos para su curación, lo que hace que la no inferioridad de cualquier antibiótico sea fácilmente alcanzable.

Finalmente, las propiedades farmacocinéticas de algunos de los nuevos agentes requieren especial precaución. Aunque poseen una potente actividad *in vitro*, la inusualmente alta unión a proteínas del tedizolid, los lipogluco péptidos y el iclaprim pueden contrarrestar sustancialmente esa potencia *in vivo*. De igual o mayor preocupación son las semividas de 10 días de los lipogluco péptidos; no pueden revertirse en caso de una reacción alérgica ni titularse o individualizarse de forma segura para los pacientes, para quienes una talla no "sirve para todos" [55]. A nivel ecológico, no está claro si la disminución prolongada y constante de las concentraciones séricas promoverá la aparición de resistencia en las bacterias transversales de la piel y el intestino.

En conclusión, aunque la actividad *in vitro* de los nuevos agentes dirigidos a patógenos grampositivos es alentadora, es probable que las lagunas importantes en la información clínica se cierren lentamente; Por lo tanto, el lugar de estos agentes en los estantes de las farmacias está por determinar.

Declaración de transparencia

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses y no se recibieron fondos para apoyar este trabajo.

Apéndice A. Datos complementarios

Los siguientes son los datos complementarios relacionados con este artículo:

Cuadro S1. Las propiedades farmacocinéticas de los nuevos agentes se dirigen a los patógenos grampositivos.

Cuadro S2. Datos de eficacia clínica de los ensayos de fase III

Cuadro S3. Datos de seguridad de los ensayos de fase II y III

[Descargar .docx \(.15 MB\)](#)

[Ayuda con archivos docx](#)

Referencias

1. Woodford N. Livermore DM **Infecciones causadas por bacterias Gram-positivas: una revisión del desafío global.** *J Infect.* 2009; **59** : S4-S16 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(263\)](#) [PubMed](#) [Resumen](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
2. Harbarth S. Theuretzbacher U. Hackett J. Consorcio DRIVE-AB **Investigación y desarrollo de antibióticos: ¿como de costumbre ?.** *J Antimicrob Chemother.* 2015; **70** : 1604-1607 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(29\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
3. Andrey hacer Francois P. Manzano C. Bonetti EJ Harbarth S. Schrenzel J. et al. **Actividad antimicrobiana de ceftarolina contra aislados de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA) recolectados en 2013-2014 en los Hospitales Universitarios de Ginebra.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; **36** : 343-350 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(12\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)

4. SW largo Olsen RJ Mehta SC Palzkill T. Cernoch PL Pérez KK et al. **Mutaciones de PBP2a que causan resistencia a ceftarolina de alto nivel en aislados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina** . *Agentes antimicrobianos Chemother.* 2014; **58** : 6668-6674 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(82\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
5. Kelley WL Jousselin A. Barras C. Subasta E. Renzoni A. **Mutaciones de sentido erróneo en PBP2A que afectan la susceptibilidad a la ceftarolina detectadas en clonotipos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina adquiridos en el hospital epidémicos ST228 y ST247 en Suiza occidental archivados desde 1998**. *Agentes antimicrobianos Chemother.* 2015; **59** : 1922-1930 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(46\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
6. Mendes RE Tsakris A. Sader HS Jones RN Tanto D. McGhee P. et al. **Caracterización de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina que muestra un aumento de las CIM de ceftarolina**. *J Antimicrob Chemother.* 2012; **67** : 1321-1324 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(78\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
7. Panagiotidis G. Backstrom T. Asker-Hagelberg C. Jandourek A. Weintraub A. Norte CE **Efecto de la ceftarolina sobre la microflora intestinal humana normal**. *Agentes antimicrobianos Chemother.* 2010; **54** : 1811-1814 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(43\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
8. Archivo Jr., TM DE baja Eckburg PB Talbot GH Friedland HD Lee J. et al. **FOCUS 1: un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico de la eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil versus ceftriaxona en la neumonía adquirida en la comunidad**. *J Antimicrob Chemother.* 2011; **66** (iii19–32) [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
9. DE baja Archivo Jr., TM Eckburg PB Talbot GH Friedland DH Lee J. et al. **FOCUS 2: ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, multicéntrico sobre la eficacia y seguridad de ceftarolina fosamil frente a ceftriaxona en la neumonía adquirida en la comunidad**. *J Antimicrob Chemother.* 2011; **66** (iii33–44) [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
10. Corey GR Wilcox MH Talbot GH Thye D. Friedland D. Baculik T. et al. **CANVAS 1: el primer estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego que evalúa la ceftarolina fosamil para el tratamiento de pacientes con infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel**. *J Antimicrob Chemother.* 2010; **65** (iv41–51) [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
11. Wilcox MH Corey GR Talbot GH Thye D. Friedland D. Baculik T. et al. **CANVAS 2: el segundo estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego que evalúa la ceftarolina fosamil para el tratamiento de pacientes con infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel**. *J Antimicrob Chemother.* 2010; **65** (iv53–65) [Ver en el artículo](#) [Google Académico](#)
12. Dryden M. Zhang Y. Wilson D. JP Iaconis González J. **Un ensayo de fase III, aleatorizado, controlado, de no inferioridad de ceftarolina fosamil 600 mg cada 8 h versus vancomicina más aztreonam en pacientes con infección complicada de piel y tejidos blandos con respuesta inflamatoria sistémica o comorbilidades subyacentes**. *J Antimicrob Chemother.* 2016; **71** : 3575-3584 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(22\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
13. Kaye KS Udeani G. Cole P. Friedland HD **Ceftaroline fosamil para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada al ventilador**. *Hosp Pract (1995)*. 2015; **43** : 144-149 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(15\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
14. Lipsky BA Cañón CM Ramani A. Jandourek A. Calmaggi A. Friedland HD et al. **Ceftaroline fosamil para el tratamiento de las infecciones del pie diabético: la experiencia del estudio CAPTURE**. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015; **31** : 395-401 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(15\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
15. LaVie KW Anderson SW O'Neal Jr., RR.HH. Arroz TW Saavedra TC O'Neal CS **Neutropenia asociada con el uso prolongado de ceftarolina**. *Agentes antimicrobianos Chemother.* 2015; **60** : 264-269 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(27\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
16. Furtek KJ Kubiak DW Barra M. Varughese CA CD de Ashbaugh Koo S. **Alta incidencia de neutropenia en pacientes con exposición prolongada a ceftarolina**. *J Antimicrob Chemother.* 2016; **71** : 2010-2023 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(30\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
17. Farrell DJ Flamm RK Sader HS Jones RN **Actividad de ceftobiprol contra más de 60.000 patógenos bacterianos clínicos aislados en Europa, Turquía e Israel de 2005 a 2010**. *Agentes antimicrobianos Chemother.* 2014; **58** : 3882-3888 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(38\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
18. Walkty A. Decor por M. Nichol K. Karlowsky JA DJ Hoban Zhanel GG et al. **Actividad in vitro de ceftobiprol frente a aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* obtenidos de pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) canadiense como parte del estudio CAN-ICU**. *J Antimicrob Chemother.* 2008; **62** : 206-208 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(20\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)

19. Backstrom T. Panagiotidis G. Beck O. Asker-Hagelberg C. Rashid MU Weintraub A. et al. **Efecto del ceftobiprol sobre la microflora intestinal humana normal.** *Agentes antimicrobianos Int J.* 2010; **36** : 537-541 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(18\)](#) [PubMed](#) [Resumen](#) [Texto completo](#) [PDF de texto completo](#) [Google Académico](#)
20. Noel GJ Strauss RS Amsler K. Heep M. Pypstra R. Solomkin JS **Resultados de un ensayo aleatorio, doble ciego, del tratamiento con ceftobiprol de infecciones complicadas de la piel y la estructura de la piel causadas por bacterias grampositivas.** *Agentes antimicrobianos Chemother.* 2008; **52** : 37-44 [Ver en el artículo](#) [Scopus \(154\)](#) [PubMed](#) [Crossref](#) [Google Académico](#)
- 21.
- Noel GJ
 - Bush K.
 - Bagchi P.
 - Janus J.
 - Strauss RS

Un ensayo aleatorizado, doble ciego que compara ceftobiprol medocaril con vancomicina más ceftazidima para el tratamiento de pacientes con infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel.

Clin Infect Dis. 2008; **46** : 647-655

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(191\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

22.

- Nicholson SC
- Welte T.
- Archivo Jr., TM
- Strauss RS
- Michiels B.
- Kaul P.
- et al.

Un ensayo aleatorizado, doble ciego que compara ceftobiprol medocaril con ceftriaxona con o sin linezolid para el tratamiento de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización.

Agentes antimicrobianos Int J. 2012; **39** : 240-246

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(69\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

23.

- Awad SS
- Rodríguez AH
- Chuang Y.C.
- Marjanek Z.
- AJ emparejado
- Arroz G.
- et al.

Una comparación de fase 3 aleatorizada doble ciego de ceftobiprol medocaril versus ceftazidima más linezolid para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital.

Clin Infect Dis. 2014; **59** : 51-61

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(107\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

24.

- Van Bambeke F.

Agentes antibacterianos lipogluco péptidos en infecciones grampositivas: una revisión comparativa.

Drogas. 2015; **75** : 2073-2095

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(31\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

25.

- Norte CE
- Rasmanis G.
- Wahlund E.

Efecto de la dalbavancina sobre la microflora intestinal normal.

J Antimicrob Chemother. 2006; **58** : 627-631

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(36\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

26.

- Carnicero HW
- Wilcox M.
- Talbot GH
- Puttagunta S.
- El AF
- Dunne MW

Dalbavancina una vez a la semana versus terapia convencional diaria para la infección de la piel.

N Engl J Med. 2014; **370** : 2169-2179

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(238\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

27.

- Dunne MW
- Puttagunta S.
- Giordano P.
- Krievins D.
- Zelasky M.
- Baldassarre JA

Ensayo clínico aleatorizado de dalbavancina de dosis única versus semanal para el tratamiento de la infección bacteriana aguda de la piel y la estructura de la piel.

Clin Infect Dis. 2016; **62** : 545-551

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(94\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

28.

- Seltzer E.
- Dorr MB
- Goldstein BP
- Perry M.

- Dowell JA
- Henkel T.
- et al.

Dalbavancina una vez a la semana versus regímenes antimicrobianos de atención estándar para el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos.

Clin Infect Dis. 2003; **37** : 1298-1303

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(191\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

29.

- Bhavnani SM
- Owen JS
- Loutit JS
- Porter SB
- Ambrose PG

Farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de dosis intravenosas únicas ascendentes de oritavancina administradas a sujetos humanos sanos.

Diagnóstico Microbiol Infect Dis. 2004; **50** : 95-102

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(56\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

30.

- Corey GR
- Kabler H.
- Mehra P.
- Gupta S.
- Overcash JS
- Porwal A.
- et al.

Oritavancina en dosis única en el tratamiento de infecciones cutáneas bacterianas agudas.

N Engl J Med. 2014; **370** : 2180-2190

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(173\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

31.

- Corey GR
- Bueno S.
- Jiang H.
- Moeck G.
- Wikler M.
- Verde S.
- et al.

Oritavancina en dosis única frente a 7 a 10 días de vancomicina en el tratamiento de infecciones cutáneas y de la estructura cutánea por bacterias grampositivas agudas: el estudio de no inferioridad SOLO II.

Clin Infect Dis. 2015; **60** : 254-262

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(119\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

32.

- Messina JA
- Fowler Jr., VG
- Corey GR

Oritavancina para infecciones bacterianas agudas de la piel y de la estructura de la piel.

Opinión del experto Pharmacother. 2015; **16** : 1091-1098

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(7\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

33. [https://wayback.archive-](https://wayback.archive-it.org/7993/20161023082932/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm485670.htm)

[it.org/7993/20161023082932/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm485670.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm485670.htm).

[Ver en el artículo](#)

- [Google Académico](#)

34.

- Rybak JM
- Roberts K.

Fosfato de tedizolid: una oxazolidinona de próxima generación.

Infectar Dis Ther. 2015; **4** : 1-14

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(36\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

35.

- Ong V.
- Flanagan S.
- Fang E.
- Dreskin HJ
- Locke JB
- Bartizal K.
- et al.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción del nuevo profármaco antibacteriano tedizolid fosfato.

Eliminación de fármacos Metab. 2014; **42** : 1275-1284

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(49\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

36.

- Moran GJ
- Fang E.
- Corey GR
- El AF
- Por Anda C.
- Prococimer P.

Tedizolid durante 6 días versus linezolid durante 10 días para infecciones bacterianas agudas de la piel y de la estructura de la piel (ESTABLECIMIENTO-2): un ensayo aleatorizado, doble ciego, de fase 3, de no inferioridad.

Lancet Infect Dis. 2014; **14** : 696-705

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(194\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

37.

- Prococimer P.
- Por Anda C.
- Fang E.
- Mehra P.
- Das A.

Fosfato de tedizolid frente a linezolid para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y de la estructura de la piel: ensayo aleatorizado ESTABLISH-1.

JAMA. 2013; **309** : 559-569

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(239\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

38.

- Shorr AF
- Lodise TP
- Corey GR
- Por Anda C.
- Fang E.
- El AF
- et al.

Análisis de los ensayos de fase 3 ESTABLISH de tedizolid versus linezolid en infecciones bacterianas agudas de la piel y de la estructura de la piel.

Agentes antimicrobianos Chemother. 2015; **59** : 864-871

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(101\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

39.

- Flanagan S.
- Bartizal K.
- Minassian SL
- Fang E.
- Prococimer P.

Estudios in vitro, in vivo y clínicos de tedizolid para evaluar el potencial de interacciones de la monoaminoxidasa central o periférica.

Agentes antimicrobianos Chemother. 2013; **57** : 3060-3066

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(75\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

40.

- Rhee CK
- Chang JH
- Choi EG
- Kim HK
- Kwon Y.S.
- Kyung S.Y.
- et al.

Zabofloxacin versus moxifloxacin in patients with exacerbation of COPD: a multicenter, double-blind, double-simulation, randomized, controlled, phase III, non-inferiority trial.

Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015; **10** : 2265-2275

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(24\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

41.

- Lawrence L.
- Remy J.
- Woosley L.
- Flamm R.
- Tseng C.
- Cammarata S.

Characterization and activity in vitro of delafloxacin (DLX) against isolates from a phase 3 study of bacterial acute skin and soft tissue infections (ABSSTI).

en: 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2015

[Ver en el artículo](#)

- [Google Académico](#)

42.

- Flamm RK
- Rhomberg PR
- Huband MD
- Farrell DJ

In vitro activity of delafloxacin against strains of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*.

Antimicrob Chemother. 2016; **60** : 6381-6385

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(29\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

43.

- Van Bambeke F.

Delafloxacin, a non-bipolar fluoroquinolone in phase III clinical development: evaluation of its pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy.

Future Microbiol. 2015; **10** : 1111-1123

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(44\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

44.

- Cammarata S.
- Gardowski J.
- Farley B.

- Sun E.
- Quintas M.
- Lawrence L.
- et al.

Resultados de un estudio global de fase 3 de delafloxacina (DLX) en comparación con vancomicina con aztreonam (VAN) en infecciones bacterianas agudas de la piel y la estructura de la piel (ABSSSI).

en: Conferencia Interscience sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia (ICAAC), San Diego, EE. UU. 2015
Ver en el artículo

- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

45.

- O'Riordan W.
- McManus A.
- Teras J.
- Poromanski I.
- Cruz Saldariagga M.
- Quintas M.
- et al.

Un estudio global de fase 3 de delafloxacina (DLX) en comparación con vancomicina / aztreonam (VAN / AZ) en pacientes con infecciones bacterianas agudas de la piel y la estructura de la piel (ABSSSI).

IDweek , Nueva Orleans, EE. UU. 2016
Ver en el artículo

- [Google Académico](#)

46.

- Adam HJ
- Laing NM
- Rey CR
- Lulashnyk B.
- DJ Hoban
- Zhanel GG

Actividad in vitro de la nemonoxacina, una nueva quinolona no fluorada, frente a 2.440 aislados clínicos.

Agentes antimicrobianos Chemother. 2009; **53** : 4915-4920
Ver en el artículo

- [Scopus \(57\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

47.

- van Rensburg DJ
- Perng RP
- Medidor IH
- Bester AJ
- Kasumba J.
- Wu RG
- et al.

Eficacia y seguridad de nemonoxacina versus levofloxacina para la neumonía adquirida en la comunidad.

Agentes antimicrobianos Chemother. 2010; **54** : 4098-4106
Ver en el artículo

- [Scopus \(56\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

48.

- Él h.

- Kim SE
- Shin KH
- Lim C.
- Lim KS
- Yu KS
- et al.

Comparación de la farmacocinética entre los nuevos antibióticos quinolónicos: la cápsula de clorhidrato de zabofloxacino y la tableta de aspartato de zabofloxacino.

Curr Med Res Opin. 2013; **29**: 1349-1355

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(10\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

49.

- Park HS
- Kim HJ
- Enviar MJ
- Choi DR
- Choi EC
- Kwak JH

Actividades antibacterianas in vitro e in vivo de DW-224a, una nueva fluoronaftiridona.

Agentes antimicrobianos Chemother. 2006; **50** : 2261-2264

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(44\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

50. MotifBio. Iclamprim. Disponible en: <https://www.motifbio.com/iclaprim/> . (Consultado el 1 de marzo de 2017).

[Ver en el artículo](#)

- [Google Académico](#)

51.

- Paukner S.
- Sader HS
- Ivezic-Schoenfeld Z.
- Jones RN

Actividad antimicrobiana del antibiótico pleuromutilina BC-3781 contra patógenos bacterianos aislados en el programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY en 2010.

Agentes antimicrobianos Chemother. 2013; **57** : 4489-4495

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(48\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

52.

- Sader HS
- Paukner S.
- Ivezic-Schoenfeld Z.
- DJ Biedenbach
- Schmitz FJ
- Jones RN

Actividad antimicrobiana del nuevo antibiótico de pleuromutilina BC-3781 contra los organismos responsables de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (CARTI).

J Antimicrob Chemother. 2012; **67** : 1170-1175

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(70\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

53.

- Villano S.
- Steenbergen J.
- Loh E.

Omadaciclina: desarrollo de un nuevo antibiótico aminometilciclina para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a los medicamentos.

Future Microbiol. 2016; **11** : 1421-1434

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(64\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

54.

- Noel GJ
- Draper M.
- Hait H.
- Tanaka SK

Seguridad y eficacia de PTK 0796 (omadaciclina) como tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

en: 22º Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ECCMID), Londres, Reino Unido. 2012

[Ver en el artículo](#)

- [Google Académico](#)

55.

- Roberts JA
- Abdul-Aziz MH
- Lipman J.
- Oveja JW
- Vinks AA
- Felton TW
- et al.

Dosificación individualizada de antibióticos para pacientes críticamente enfermos: desafíos y posibles soluciones.

Lancet Infect Dis. 2014; **14** : 498-509

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(410\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

56. Consorcio Escocés de Medicamentos. Fosfato de tedizolid. Disponible

en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tedizolid_phosphate_Sivextro_FINAL_July_2015_for_website.pdf.

(Consultado el 3 de marzo de 2017).

[Ver en el artículo](#)

- [Google Académico](#)

57.

- Leprince C.
- Desroches M.
- Emirian A.
- Coutureau C.
- Anais L.
- Fihman V.
- et al.

Distribución y susceptibilidad antimicrobiana de bacterias de adultos con neumonía adquirida en la comunidad o infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en Francia: el estudio PREMIUM francés a nivel nacional.

Diagnóstico Microbiol Infect Dis. 2015; **83** : 175-182

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(7\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

58.

- Livermore DM
- Mushtaq S.
- Warner M.
- James D.
- Kearns A.
- Woodford N.

Patógenos de la piel y las infecciones de la estructura de la piel en el Reino Unido y su susceptibilidad a los antibióticos, incluida la ceftarolina.

J Antimicrob Chemother. 2015; **70** : 2844-2853

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(12\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

59.

- Farrell DJ
- Flamm RK
- Sader HS
- Jones RN

El espectro y la potencia de la ceftarolina probados contra los principales patógenos que causan infecciones de la piel y los tejidos blandos en Europa (2010).

Agentes antimicrobianos Int J. 2013; **41** : 337-342

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(31\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

60.

- Berenger R.
- Bourdon N.
- Auzou M.
- Leclercq R.
- Cattoir V.

Actividad in vitro de nuevos agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Enterococcus faecium* resistentes a glucopéptidos de Francia entre 2006 y 2008.

Med Mal Infect. 2011; **41**: 405-409

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(13\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

61.

- Fritsche TR
- Sader HS
- Jones RN

Actividad antimicrobiana de ceftobiprol, una nueva cefalosporina de *Staphylococcus aureus* resistente a antimeticona, probada contra patógenos contemporáneos: resultados del Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY (2005-2006).

Diagnóstico Microbiol Infect Dis. 2008; **61** : 86-95

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(81\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

62.

- DJ Biedenbach
- Bell JM
- Sader HS
- Turnidge JD
- Jones RN

Actividades de la dalbavancina contra una colección mundial de 81.673 cepas bacterianas grampositivas.

Agentes antimicrobianos Chemother. 2009; **53** : 1260-1263

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(59\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

63.

- DJ Biedenbach
- Arhin FF
- Moeck G.
- Lynch TF
- Sahm DF

Actividad in vitro de oritavancina y agentes comparadores contra estafilococos, estreptococos y enterococos de infecciones clínicas en Europa y América del Norte, 2011-2014.

Agentes antimicrobianos Int J. 2015; **46** : 674-681

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(19\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

64.

- Wu C.
- Jensen I.
- Cyr P.
- Fan W.

- Mitchell M.
- Sulham K.
- et al.

Uso de oritavancina para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos: un análisis de impacto del presupuesto de un hospital del Reino Unido.

en: Sociedad Internacional de Investigación en Farmacoeconomía y Resultados (ISPOR), Filadelfia, EE. UU. 2015

[Ver en el artículo](#)

- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

65.

- Sahm DF
- Deane J.
- Bien P.A.
- Locke JB
- Zuill DE
- Shaw KJ
- et al.

Resultados del programa de vigilancia de la actividad y resistencia de Tedizolid: susceptibilidad in vitro de patógenos grampositivos recolectados en 2011 y 2012 en Estados Unidos y Europa.

Diagnóstico Microbiol Infect Dis. 2015; **81** : 112-118

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(52\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

66.

- Bensaci M.
- Sahm D.

Vigilancia de la actividad y resistencia de tedizolid: Susceptibilidad in vitro de patógenos grampositivos recolectados durante 5 años en Estados Unidos y Europa.

Diagnóstico Microbiol Infect Dis. 2017; **87** : 133-138

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(25\)](#)
- [PubMed](#)
- [Resumen](#)
- [Texto completo](#)
- [PDF de texto completo](#)
- [Google Académico](#)

67.

- Lauderdale TL
- Shiau Y.R.
- Lai JF
- Chen HC
- Rey CH

Actividades comparativas in vitro de nemonoxacina (TG-873870), una nueva quinolona no fluorada y otras quinolonas frente a aislados clínicos.

Agentes antimicrobianos Chemother. 2010; **54** : 1338-1342

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(57\)](#)
- [PubMed](#)

- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

68.

- Park HS
- Oh SH
- Kim HS
- Choi DR
- Kwak JH

Actividad antimicrobiana de zabofloxacino contra *Streptococcus pneumoniae* clínicamente aislado .

Moléculas. 2016; **21**

[Ver en el artículo](#)

- [Google Académico](#)

69.

- Sader HS
- Fritsche TR
- Jones RN

Potencia y actividad bactericida de iclaprim frente a aislados clínicos grampositivos recientes.

Agentes antimicrobianos Chemother. 2009; **53** : 2171-2175

[Ver en el artículo](#)

- [Scopus \(45\)](#)
- [PubMed](#)
- [Crossref](#)
- [Google Académico](#)

70. <http://paratekpharma.com/science/omadacycline> . [Consultado el 3 de febrero de 2017].

[Ver en el artículo](#)

- [Google Académico](#)

Información del artículo

Historial de publicaciones

Publicado online: 19 de junio de 2017

Aceptado: 1 de junio de 2017

Recibido en forma revisada: 30 de mayo de 2017

Recibido: 7 de abril de 2017

Identificación

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.010>

Copyright

© 2017 Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Publicado por Elsevier Ltd.

Licencia de usuario