

Nuevos antimicrobianos frente a grampositivos

M. Montejo

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Universidad del País Vasco. Hospital de Cruces. España.

RESUMEN

Los glucopéptidos han sido los antimicrobianos más utilizados en las infecciones por Gram-positivos y *S. aureus* meticilin resistente (SAMR). Sin embargo, en estos últimos años la resistencia y tolerancia a los glucopéptidos constituyen un serio problema y así nos encontramos con enterococos con alta resistencia a vancomicina, *S. aureus* con resistencia a vancomicina o resistencia intermedia (VISA), tolerancia en *S. aureus* a vancomicina y la observación clínica de que *S. aureus* con CMI $\geq 1,5-2 \mu\text{g/ml}$ a vancomicina los fallos terapéuticos y la mortalidad aumentan.

Por tanto frente a estos microorganismos necesitamos antimicrobianos que podamos administrar de forma empírica, bactericidas, que sean potentes, eficaces frente a patógenos sensibles y resistentes, de dosificación fácil, con pocos efectos adversos, sin interacciones importantes con otras drogas y se puedan administrar sin requerir ingreso hospitalario.

En bacteriemias por *S. aureus* meticilin sensible el empleo de vancomicina se asocia con mayor tasa de fallos y mortalidad comparado con penicilinas semisintéticas. Nuevas opciones de tratamiento de las infecciones por SAMR incluyen la daptomicina, linezolid, tigeciclina y quinupristin/dalfopristin. Además se hallan en desarrollo nuevas drogas anti-SAMR, incluyendo glucopéptidos (dalbavancina, telavancina y oritavancina), ceftobiprole e iclaprim.

En este artículo revisamos los nuevos antimicrobianos frente a gram-positivos.

Palabras clave: Bacteriemia. Gérmenes gram-positivos. Vancomicina. Daptomicina. Linezolid. Tigeciclina. Quinupristin/dalfopristin. Glucopéptidos.

INTRODUCCIÓN

En USA, el 15% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal IRCT se hallan en programas de diálisis peritoneal (DP) y al año se estima un aumento de 6.000 casos/año. Hasta el 40% de los pacientes en DP presentan peritonitis asociada, de tal forma que esta complicación supone la indicación del 30-40% de los pacientes transferidos a hemodiálisis. Es la principal causa de hospitalización en DP y se acompaña de una importante morbi-mortalidad. Los patógenos que con más frecuencia causan peritonitis asociada a DP son los gram-

SUMMARY

Glycopeptides have been the antimicrobials most commonly used for infections by Gram-positive organisms and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). In recent years, however, glycopeptide resistance and tolerance have become a serious problem. Thus, enterococci highly resistant to vancomycin, vancomycin-intermediate/resistant *S. aureus* (VISA), and vancomycin tolerance in *S. aureus* are found, and increased therapeutic failure and mortality are clinically reported with vancomycin MIC for *S. aureus* $\geq 1.5-2 \mu\text{g/mL}$.

When faced with these organisms, we therefore need potent bactericidal antimicrobials that may be empirically administered, effective against susceptible and resistant pathogens, easily dosed, with few adverse effects and no significant interaction with other drugs, and that can be administered in an outpatient setting.

In bacteremia by methicillin-susceptible *S. aureus*, use of vancomycin is associated to a greater failure and mortality rate as compared to semisynthetic penicillins. New treatment options for MRSA infections include daptomycin, linezolid, tygecycline, and quinupristin/dalfopristin. New anti-MRSA drugs are also under development, including glycopeptides (dalbavancin, telavancin, and oritavancin), ceftobiprole, and iclaprim.

This paper reviews the new antimicrobials against Gram-positive organisms.

Key words: Bacteriemia, Gram-positive bacteria. Vancomycin. Daptomycin. Linezolid. Tigecycline. Quinupristin/dalfopristin. Glycopeptides.

positivos (60%-62%), seguido de gramnegativos (20%-23%) y con menor frecuencia hongos (3%-4%). Infección polimicrobiana ocurre hasta en el 15% de los casos e infección con cultivo negativo en el 15%-18%. La infección por micobacterias se presenta rara vez. Dentro de los microorganismos gram-positivos, *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus* son responsables del 23%-32% de los casos respectivamente. Así mismo en los pacientes en hemodiálisis, los microorganismos que con más frecuencia causan bacteriemia son *Staphylococcus coagulans* negativo (SCN), [31% (meticilin-resistente 75%)] y *S. aureus* [20% (meticilin-resistente) 41%]¹⁻⁴. En las últimas décadas, el tratamiento de las infecciones por gram-positivos se ha basado en los glucopéptidos en las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente (SAMR) y penicilinas semisintéticas en *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (SAMS)⁵⁻⁶.

Correspondencia: Miguel Montejo
Unidad de Enfermedades Infecciosas
Universidad del País Vasco
Hospital de Cruces
España
josemiguel.montejobaranda@osakidetza.net

Suplemento

¿NECESITAMOS NUEVOS ANTIMICROBIANOS?

En los últimos años en el tratamiento de las infecciones por microorganismos gran-positivos han surgido diferentes problemas como son: un aumento considerable de la incidencia de SAMR y mayor mortalidad por SAMR que por SAMS, cambio de actividad de los antibióticos tradicionales frente a SAMR y SAMS, *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA) y con resistencia intermedia (VISA), resistencia de alto nivel de enterococo a vancomicina (VRSA), *S. aureus* con tolerancia a vancomicina y la observación de que altas CMI de vancomicina frente a *S. aureus* se asocia con un peor pronóstico⁷⁻¹⁵. Estos hechos hacen necesario disponer de nuevas estrategias para el tratamiento de las infecciones por grampositivos y pensamos que los objetivos de las nuevas estrategias deberían consistir en:

1. Identificación precoz de las complicaciones.
2. Disminuir el tiempo de identificación de los patógenos.
3. Identificar nuevas drogas:
 - a) Para evitar la resistencia a antibióticos.
 - b) Reducir toxicidad por drogas.
 - c) Favorecer el alta hospitalaria precoz y seguir tratamiento extrahospitalario.

Las propiedades de un nuevo antibiótico ideal para patógenos resistentes a drogas deberían incluir:

1. Actividad bactericida.
2. Potencia consistente con actividad clínica probada.
3. Eficaz frente a patógenos sensibles y resistentes.
4. Dosis cómoda.
5. Escasos efectos adversos.
6. No interacciones significativas.

En el presente artículo nos proponemos revisar los aspectos más importantes de las nuevas opciones de antibióticos frente a grampositivos (linezolid, daptomicina, tigeciclina y quinopristin/dalfopristin). Además se hallan en desarrollo nuevos componentes anti-SAMR, incluyendo nuevos glucopeptidos (dalbavancina, telavancina, oritavancina) Iclaprim y TD-1792 y cefalosporinas como ceftobiprole y ceftaroline.

Linezolid

Se trata de una oxazolidinona con una estructura tricíclica que sería la responsable de su actividad frente a los estafilococos resistentes a meticilina. Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis proteica en una diana diferente a otros antimicrobianos. Se fija a la subunidad 50S e inhibe la formación del complejo de iniciación 70S. Es activo frente a *A. aureus* (tanto cepas sensibles como resistentes a meticilina), activo frente a cepas de estafilococos coagulasa negativos, sensibles y resistentes a meticilina. Presenta actividad frente a estreptococos (incluidos *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*), enterococos, tanto *E. faecium* como *E. faecalis* con independencia del patrón a ampicilina y glucopeptidos^{16,17} y es también activo frente a otros grampositivos como *Corynebacterium* spp. *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp, *Bacillus* spp. y *Rhodococcus*

spp. Es activo frente a algunos anaerobios como *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Bacteroides fragilis*, y *Fusobacterium* spp. y presenta actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* y MAI¹⁸.

Tiene poca actividad frente a microorganismos gramnegativos. Es un antibiótico bacteriostático con excelente potencia, no presenta resistencia cruzada y no tiene interacción o es escasa con el sistema del citocromo P450. El 60% del metabolismo se realiza por vía hepática, el 30% por vía renal y el 10% por heces. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal moderadas pero no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves. El fármaco se dializa por lo que se aconseja administrar una dosis post-dialísis. No se recomienda su uso en embarazadas ni en la lactancia. Linezolid es un fármaco bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, erupción cutánea e intolerancia gastrointestinal. El evento adverso más importante es la trombopenia, que se observa en el 3% de los pacientes que reciben tratamiento durante más de 2 semanas y que revierte al suspender el fármaco^{19,20}.

En dos estudios doble ciego de pacientes con neumonía nosocomial por SAMR, la tasa de supervivencia fue mayor en el grupo tratado con linezolid que en el grupo tratado con vancomicina²¹. Asimismo y comparando linezolid con vancomicina en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos causadas por SAMR, se ha observado mayor tasa de curación y una estancia hospitalaria más bajas con linezolid^{22,23}.

Quinopristin/Dalfopristin (Sinercid)

Es una estreptogramina, compuesta por la combinación (en proporción 3:7) de dos sustancias químicamente no relacionadas, quinopristina (estreptogramina A) y dalfopristina (estreptogramina B), que actúan de forma sinérgica. Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis proteica, dalfopristina se une al ARN r 23S y modifica la estructura terciaria, con lo que facilita la fijación de dalfopristina. Por separado, los 2 componentes tienen actividad bacteriostática pero la combinación es bactericida. Se elimina principalmente por vía biliar, tiene un efecto postantibiótico de 6-8 horas y es un potente inhibidor del citocromo P450²⁴.

Quinopristin-dalfopristin es activo frente a cocos grampositivos (estafilococos, estreptococos, neumococos y *E. faecium*) incluyendo cepas resistentes a penicilina, meticilina y vancomicina y cepas de neumococo resistentes a macrólidos. Es también activo frente a bacilos grampositivos como *Corynebacterium*, *Listeria*, *Clostridium* y algunos patógenos respiratorios como *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp. Las Enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes²⁵. Recientemente se han recogido cepas emergentes de *E. faecium* resistentes.

Sinercid debe reservarse para tratar las infecciones por: a) *S. aureus* resistente a vancomicina; b) *S. aureus* resistentes a meticilina y que no puedan tratarse con un glucopeptido o linezolid, y c) infecciones por *E. faecium* resistentes a glucopeptido. No es activo frente a *E. faecalis*.

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales, aparición de artromialgias, aumento de bi-

lirrubina conjugada y la presencia de flebitis en el lugar de la perfusión. La dosis recomendada es 7,5 mg/kg cada 8 horas, se ha de administrar a través de una vía venosa central y diluida en por lo menos 500 ml de suero glucosado (es incompatible con solución salina). Al terminar la perfusión, la vía ha de lavarse con suero glucosado²⁶.

Tigeciclina

Pertenece a la clase de las gliciliclinas, análogos sintéticos de las tetraciclinas que conservan la estructura típica de cuatro anillos sustituidos con diversos grupos funcionales, esencial para su actividad antibacteriana. Su mecanismo de acción es igual al de las tetraciclinas: inhibe la traducción de las proteínas al unirse reversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Esta unión bloquea la entrada del aminoacil t-RNA al sitio A del ribosoma, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas²⁷.

Se trata de un antibiótico de amplio espectro con actividad *in vitro* frente a una gran variedad de microorganismos patógenos, incluyendo anaerobios. Se considera un agente bacteriostático, aunque tiene actividad bactericida frente a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. Es muy activa frente a los aerobios grampositivos implicados en las infecciones de la piel y los tejidos blandos, y en las infecciones intraabdominales complicadas. Los valores de CMI₉₀ varían entre 0,12 y 0,5 mg/l para SARM, *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina y *S. pneumoniae* resistente a penicilina, otros betalactámicos y macrólidos.

En el programa TEST, el 99% a 100% de los *E. faecalis* sensibles a la vancomicina, *S. aureus* sensibles a meticilina (SASM) SARM y *S. agalactiae* fueron sensibles a tigeciclina. El 91% a 100% de las cepas de *E. coli* (productoras y no productoras de BLEE), *K. pneumoniae* (productora y no productora de BLEE), *Klebsiella oxytoca* y *Enterobacter cloacae* fueron sensibles a tigeciclina²⁸.

Acinetobacter spp. y *S. maltophilia* son los bacilos no fermentadores gramnegativos con CMI de tigeciclina más baja. Algunos autores confieren una CMI₉₀ para *Acinetobacter* spp. de 2 mg/l con una sensibilidad de alrededor del 90% y otros una CMI₉₀ de 8 mg/l con sensibilidad también del 90%, habiéndose observado que tigeciclina era después de polimixina B el fármaco con mayor actividad frente a *A. baumannii*.

La actividad frente a *P. mirabilis* y *Proteus* spp. indol positivos es menor y más del 90% de las cepas de *P. aeruginosa* podrían considerarse resistentes a la tigeciclina (CMI \geq 4 mg/l). Es también sensible frente a los patógenos respiratorios (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*)²⁹.

La tigeciclina es activa frente a la mayoría de los anaerobios con una CMI₉₀ de \geq 0,25-6 mg/l, incluyendo *Fusobacterium* spp. *Clostridium difficile* y *Prevotella* spp. También es muy activa frente a micobacterias de crecimiento rápido, incluidas *M. chelonae*, *M. abscessus* y el grupo de *M. fortuitum*.

La tigeciclina está indicada en las infecciones de la piel y de los tejidos blandos complicadas y en las infecciones intraabdominales complicadas. En adultos se aconseja una dosis

inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas, durante 5 a 14 días^{29,30}. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal o hemodiálisis ni en función de la edad. Tampoco se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada y si en la grave. Se administra solo por vía intravenosa y la unión a las proteínas plasmáticas es del 71-89%. El 59% de la dosis se elimina por excreción biliar/fecal y el 33% se excreta con la orina.

En los casos que se administre tigeciclina con un anticoagulante debería monitorizarse estrechamente la anticoagulación, ya que puede prolongarse tanto el tiempo de protrombina como el tiempo de tromboplastina parcial activada. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales náuseas, vómitos y diarrea. No hay estudios controlados en mujeres embarazadas ni hay datos acerca de la excreción en la leche materna en humanos, aunque si se ha observado en ratas. La tigeciclina está clasificada en la categoría D de la FDA.

Daptomicina

Se trata de un antibiótico lipopéptico con un mecanismo de acción basado en la inserción de la membrana citoplasmática de las bacterias grampositivas, creando unos poros dependientes de iones calcio, que conlleva a la liberación de varios componentes celulares. Este proceso produce un eflujo de iones potasio que provoca una despolimerización de la membrana y muerte celular por inhibición de ADN, ARN y síntesis proteica³¹.

La daptomicina es activa *in vitro* y generalmente produce un efecto bactericida frente a la mayoría de las bacterias grampositivas, incluidos patógenos resistentes a otros antibióticos como SARM, VISA y SCN. Las CMI 50/90% de daptomicina y vancomicina en cepas VISA han sido de 0,5/1 y 4/8 mg/l respectivamente. En VRSA, la CMI de daptomicina no ha sido superior a 0,5 mg/l. Es activa frente a *E. faecalis* sensible y resistente a vancomicina (CMI 50/90, 0,5-1 mg/l) aunque sus CMI se elevan frente a enterococos de los fenotipos Van A y Van B y menos para los Van C1 y Van C2. La daptomicina es muy activa frente a *S. pneumoniae* y *Streptococcus* betahemolíticos, *Listeria monocytogenes*, especies de *Corynebacterium* y especies de *Bacillus*^{32,33}.

Daptomicina ha sido aprobada para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos. Asimismo se ha aprobado en bacteriemia por *S. aureus* y en endocarditis derecha por *S. aureus*^{34,35}. La farmacocinética de este antimicrobiano es lineal y la dosis habitual para adultos es de 4 mg/kg/día iv si bien en bacteriemia y endocarditis derecha se aconseja 6 mg/kg/día iv.

La daptomicina no debe emplearse en el tratamiento de la neumonía por SARM porque la actividad de la droga es inhibida por el surfactante. Diversos trabajos han demostrado la eficacia y seguridad de la daptomicina en pacientes recibiendo hemodiálisis y el registro Core de USA ha evidenciado que su uso 3 veces por semana (aunque en la actualidad se trata de posología no aprobada), su alta eficacia y simplificación del tratamiento hace valorable dicho régimen³⁶.

Los principales efectos adversos de la daptomicina son estreñimiento, náuseas, diarrea cefalea y dolor en el lugar de

Suplemento

la inyección (5%-6%), seguidos de vómitos, insomnio, mareos, prurito y anemia (2%-4%). Elevación de los enzimas hepáticos ocurren en el 3% de los casos y elevación de la CPK en el 2,8%. Solamente en el 0,2% de los pacientes tratados por infecciones de la piel y de tejidos blandos se encontró una asociación entre la elevación de la CPK (más de cuatro veces) y dolor o debilidad muscular, síntomas que se normalizaron a los siete a diez días de suspender el antibiótico³⁷.

Dalbavancina

Es un lipogluco péptido semisintético bactericida, que posee múltiples mecanismos de acción. Como los demás gluco péptidos se une al lípido II e inhibe la síntesis del peptidoglicano. Además en algunas cepas puede inhibir directamente la transglucosilasa, la síntesis de lípidos de la pared o actuar sobre las membranas bacterianas³⁸.

Dalbavancina es muy activa frente a SASM, SARM y SCN. Las CMI frente a VISA (CMI, 1-2 mg/l) son aproximadamente 8-10 veces más elevadas que a SASM o SARM. Asimismo es activa frente a enterococos (incluidos los Van B y Van C) pero no frente a los del fenotipo Van A. Es también activa para estreptococos betahemolíticos, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Bacillus* spp. y *Corynebacterium* spp.³⁹. Se ha utilizado en ensayos clínicos en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos comparándolo con linezolid con resultados similares en cuanto a éxito clínico, microbiológico y erradicación de SARM. En estudios en pacientes con bacteriemia relacionada con catéter, dalbavancina ha mostrado mayor eficacia que la vancomicina^{40,41}.

Dalbavancina tiene una semivida muy larga (9-12 días) en relación a su alto porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas (> 95%), sobre todo albúmina. En el adulto, se administra por infusión iv a dosis de 1 g seguido de 500 mg una semana después⁴⁰. Solamente un tercio de la droga se elimina por riñón por lo que posiblemente existen otras vías de eliminación. Los principales efectos adversos son la diarrea, estreñimiento, náuseas, hipotensión, hipopotasemia y elevación de las transaminasas hepáticas.

Telavancina

Es otro gluco péptido semisintético bactericida con mecanismo de acción semejante a la dalbavancina⁴². El espectro es similar a vancomicina, posee excelente actividad frente a SASM, SARM, y VISA (CMI 0,5 mg/l). Es también activa para enterococos (incluidos los de fenotipo Van A), *S. pneumoniae*, estreptococos betahemolíticos, *Corynebacterium* spp. y *L. monocytogenes*⁴³. Telavancina se ha administrado en el adulto a dosis de 7,5-10 mg/kg en infusión iv durante 1 hora. En los pacientes con función renal normal la semivida es de 7-9 horas con una unión a proteínas plasmáticas del 93%. Puede administrarse por vía iv a dosis única diaria y se elimina principalmente sin alterarse por orina.

La Telavancina se ha utilizado con eficacia en pacientes controlados en estudios de neumonía nosocomial, infección

de piel y tejidos blandos y en pacientes con bacteriemia no complicada por *S. aureus*. Los principales efectos adversos recogidos han sido náuseas, insomnio y la alteración del gusto.

Oritavancina

Se trata de un gluco péptido semisintético bactericida cuyo mecanismo de acción es a través de la alteración del potencial transmembrana. Tiene actividad frente a una amplia variedad de microorganismos grampositivos incluyendo SARM y enterococos resistentes a vancomicina. La semivida de la oritavancina es de aproximadamente 100 horas por lo que se puede administrar a dosis única diaria o cada dos días. No se elimina por el riñón. Se han realizado estudios en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemias relacionadas con catéter y neumonía nosocomial. En resultados preliminares de estudios en infecciones de piel y tejidos blandos, oritavancina ha mostrado no inferioridad frente a vancomicina y cefalexina⁴⁴. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, náuseas y trastornos del sueño.

Iclaprim

Es una diaminopyrimidina en investigación. Inhibe la enzima reductasa de hidrofolato. Es activo frente a grampositivos, incluyendo SARM y aunque en la actualidad los datos son limitados, se han realizado estudios en pacientes con infección de piel y tejidos blandos con resultados no inferiores a linezolid⁴⁵.

TD-1792

Es un gluco péptido también en desarrollo. Actúa sobre la pared bacteriana. Posee un espectro amplio sobre grampositivos (incluso cepas resistentes). Su semivida es larga (9-11 horas) y se administra en dosis única diaria.

Ceftobiprole y Ceftaroline

Ceftobiprole es una cefalosporina activa frente a *S. aureus* y SCN sensible y resistente a meticilina, VISA y VRSA. El ceftobiprole se une e inhibe PBP2a y PBP2x, las principales enzimas implicadas en la resistencia a la meticilina y la penicilina en el estafilococo y el neumococo, respectivamente. Es también activo frente a *E. faecalis* (CMI 50/90%, 0,5/4 mg/l) y *E. faecium* sensible a ampicilina (CMI 50/90%, 4-8 mg/l) y no frente a *E. faecium* resistente a ampicilina (CMI 50/90%, > 32/> 32 mg/l). Ceftobiprole es más activo frente a neumococo sensible a penicilina que frente a neumococo resistente. Frente a bacterias gramnegativas, ceftobiprole tiene un espectro similar a las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, ceftiproma). Ceftobiprole es muy activo frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* no productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *H. Influenzae*, *Morganella morganii*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, y *Moraxella catarrhalis*. No es activo frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia*, *Bacteroides fragilis* y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ceftazidima. Frente a otras enterobacterias como *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.,

Serratia marcescens o *Proteus vulgaris*, la actividad es variable. Frente a bacterias anaerobias, presenta escasa actividad⁴⁶⁻⁴⁸.

Se administra por infusión continua en 30-60 minutos a dosis de 500 ó 750 mg cada 12 horas y más del 80% se elimina por orina. Ceftobiprole se ha utilizado en pacientes con neumonía asociada a cuidados sanitarios y en infecciones complicadas de piel y de tejidos blandos.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y alteración del gusto. Ceftaroline es otra cefalosporina de amplio espectro con actividad bactericida frente a grampositivos y gramnegativos, incluyendo SARM y estafilococos resistentes a vancomicina. En la actualidad se están llevando a cabo estudios con ceftaroline en pacientes con infección de piel y tejidos blandos⁴⁹.

Conflicto de intereses

Ninguno a declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Kim DK, Yoo T-H, Ryu D-R, Xu Z-G, Kim HJ, Choi KH y cols. Changes in Causative Organisms and Their Antimicrobial Susceptibilities in Capd Peritonitis: a Single Center's Experience Over One Decade. *Perit Dial Int* 2004; 24: 424-432.
- Mujais S. Microbiology and outcomes of peritonitis in North America. *Kidney Int* 2006; 70: S55-S62.
- Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C y cols. ISPD Guidelines/Recommendations. Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: 2005 Update. *Perit Dial Int* 2005; 25: 107-131.
- Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Prevention of infectious complications in peritoneal dialysis: best demonstrated practices. *Kidney Int* 2006; 70: S44-S54.
- Levine DP. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis* 2006; 42: S5-S12.
- Stryjewski ME, Szczech LA, Benajmin DK Jr, Inrig JK, Kanafazi ZA y cols. Use of Vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 190-6.
- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006; 368: 874-85.
- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sánchez-Conde M, Sánchez Somolinos M y cols. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrobial Agents Chemother* 2004; 48: 4240-5.
- Pujol M, Pena C, Pallarés R, Ayats J, Ariza J, Gudiol F. Risk factors for nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 96-102.
- Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN y cols. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 Supl. 2: S114-32.
- Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 710-21.
- Oteo J, Cuevas O, Navarro C, Aracil B, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 3,469 enterococci isolated from blood (EARSS experience 2001-06, Spain): increasing ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1044-5.
- Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2138-44.
- Sakoulas G, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Adaptation of methicillin-resistant study in a large French teaching hospital, 1983-2002. *J Staphylococcus aureus: a 20 year. J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 506-10.
- Kollet MH. Limitations of Vancomycin in the Management of Resistant Staphylococcal Infections. *Clin Infect Dis* 2007; 45 Supl. 3: S191-5.
- Jones RN, Ross JE, Fritsche TR, Sader HS. Oxazolidinone susceptibility patterns in 2004: report from the Zyvox annual appraisal of potency and spectrum (ZAAPS) program assessing isolates from 16 nations. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 279-87.
- Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopéptidos. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2003; 21: 157-65.
- Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB y cols. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 764-7.
- Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 2001; 61: 180-7.
- Wu VC, Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ. High frequency of linezolid-associated thrombopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 66-72.
- Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-97.
- Eigelt J, Itani K, Stevens D. Linezolid vs vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2260-6.
- Itani KM, Weigelt J, Li IZ, Duttagupta S. Linezolid reduces length of stay and duration of intravenous treatment compared with vancomycin for complicated skin and soft tissue infections due to suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 442-8.
- Chant C, Rybak MJ. Quinupristin/Dalfopristin (RP 59500) a new streptogramin antibiotic. *Ann Pharmacother* 1996; 8: 107-9.
- Jones RN, Ballou CH, Biedenbach DJ y cols. Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin (RP 59,500, Synercid) tested against over 28,000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 437-9.
- Rubinstein E, Prokocimer P, Talbot GH. Safety and tolerability of quinupristin/dalfopristin: administration guidelines. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 37-46.
- Frampton, GG, Curran MP. Tigecycline. *Drugs* 2005; 65: 2623-2635.
- Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. *In vitro* activity of tigecycline against 6,792 gram-negative and gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 215-27.
- Noskin GA. Tigecycline: a new glycolcline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Supl. 5): S303-314.
- Breedt J, Teras J, Gardovskis J y cols. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4658-66.
- Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2538-44.
- Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. *In vitro* activities of daptomycin, vancomycin linezolid and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1062-6.
- Streit JM, Jones RN, Sader HS. Daptomycin activity and spectrum: a world-wide sample of 6,737 clinical grampositive organism. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 669-74.
- Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673-81.
- Fowler VG Jr, Bouc her HW, Corey GR, Abrutym E, Karchmer AW, Rupp M y cols. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65.
- Donovan B, Forrest G, Lamp K, Friedrich L. *Conference Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ICAAC 2006); 51: 1787-94.

37. Echevarría K, Datta P, Cadena J, Lewis JS. Severe myopathy and possible hepatotoxicity related to daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 599-600.
38. Pace JL, Yang G. Glycopeptides: update on an old successful antibiotic class. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 968-80.
39. Streit JM, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6,000 clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 137-43.
40. Seltzer E, Dorr MB, Golstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T y cols. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimen for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1298-303.
41. Pope SD, Roecker AM. Dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibacterial. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 908-18.
42. Kanafani ZA. Telavancin: a new lipoglycopeptide with multiple mechanism of action. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 743-9.
43. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK, Pien FD, Dunbar LM, Vallee M. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1601-7.
44. Ward KE, Mersfelder TL, La Plante KL. Oritavancin- an investigational glycopeptide antibiotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 417-29.
45. Arpida. Intravenous iclaprim. Available at <http://www.arpida.ch/index.php&MenuID=13&User ID=1&ContentID=65>. Accessed 2 February 2007.
46. Chambers HF. Ceftobiprole: *in vivo* profile of a bactericidal cephalosporin. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Supl. 2): 17-22.
47. Page MG. Anti-MRSA β -lactams in development. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 480-5.
48. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4210-9.
49. Cerexa. Ceftaroline acetate. Available at: <http://www.cerexa.com/products.html>. Accessed 2 February 2007.