

Infecciones cutáneas y de los tejidos blandos

La incidencia es dos veces mayor que la de la neumonía y de las infecciones del tracto urinario combinadas

Autor: Sarah L. McClain, Jefferson G. Bohan, Dennis L. Stevens. *BMJ* 2016;355:i6004

Página 1

► Introducción

El tratamiento de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos (ICTB) en pacientes ambulatorios y hospitalizados es muy problemático. La incidencia es dos veces mayor que la de la neumonía y las infecciones del tracto urinario combinadas. Por otra parte, la **resistencia** a los tratamientos antimicrobianos disponibles sigue siendo una dificultad, particularmente con los estafilococos resistentes. En 2010, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. publicó una guía que cambió la terminología para las ICTB graves complicadas (ICTBc) y las denominó infección bacteriana aguda de la piel y sus estructuras (IBAPE). El borrador de la guía de 2010 fue finalizado en 2013 y sirvió para actualizar el documento de la FDA de 1998 que había proporcionado una guía para los ensayos clínicos de la industria farmacéutica.

Las ICTBc fueron definidas como la infección de un tejido blando más profundo que requiere la Intervención quirúrgica o que se produjo en pacientes con una enfermedad subyacente que complica la respuesta al tratamiento. Las IBAPE se definen como celulitis/erisipela, infección de la herida y abscesos cutáneos mayores, con un tamaño mínimo de la lesión de 75 cm². En esta definición se excluyen las ICTB más leves como el impétigo y los abscesos cutáneos menores. Alternativamente, la guía de 2014 sobre las ICTB de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) diferencia las ICTB por la presencia de pus y la gravedad de la enfermedad y no utiliza la designación IBAPE.

La resistencia antimicrobiana dificulta la elección de un tratamiento antimicrobiano empírico. La elección del tratamiento definitivo es casi imposible, especialmente si no se cuenta con un diagnóstico microbiológico. En la actualidad, se han aprobado varios antimicrobianos para el tratamiento de las ICTB, mientras que hay otros en estudio. Una limitación del uso de estos nuevos fármacos es la falta de consenso sobre su utilidad clínica. Debido a estos inconvenientes, es imprescindible que la toma de decisiones estén basadas en la evidencia sobre la terapia antimicrobiana definitiva.

La incidencia es dos veces mayor que la de la neumonía y las infecciones del tracto urinario combinadas

► Incidencia y prevalencia

En EE. UU. la incidencia de las ICTB en pacientes ambulatorios ha sido relativamente estable. Desde 2005 hasta 2010, hubo 47,9 a 48,5 casos/1.000 personas. De estos casos, el 95% fue tratado en forma ambulatoria y el 60% fue diagnosticado como absceso o celulitis. Los principales patógenos de las ICTB son los estreptococos y los estafilococos. La infección por *S. aureus* meticilina resistente asociada a la comunidad (MRSA, USA300) es especialmente importante en EE. UU. generando la tasa más elevada de ICTB purulentas tratadas en la comunidad.

Las ICTB representaron el 62,9% de las infecciones por MRSA cepa USA300 entre 2000 y 2013, aumentando la necesidad de tratamientos adicionales. La prevalencia de MRSA difiere entre EE. UU. y el resto del mundo. En áreas de menor prevalencia de MRSA, como el Reino Unido y el norte de Europa, las pautas de tratamiento pueden variar mucho de las propuestas por la guía de IDSA, enfatizando el uso de β -lactámicos eficaces contra *S. Aureus* sensible a la meticilina (MSSA).

► Consideraciones diagnósticas

La epidemiología desempeña un papel importante al momento de diagnóstico de ICTB, que tiene diversas etiologías potenciales. La historia clínica detallada, con datos completos y precisos proporciona una visión sobre el diagnóstico clínico y microbiológico, y el tratamiento. Específicamente, el estado inmunológico de los pacientes, su ubicación geográfica, el historial de viajes, los traumas o cirugías recientes, el tratamiento antimicrobiano previo y la exposición a animales son cruciales para limitar el diagnóstico diferencial.

Los hallazgos clínicos y la comprensión de las relaciones anatómicas de la piel y los tejidos blandos también son esenciales para establecer el diagnóstico correcto. En los pacientes inmunocomprometidos o que presentan signos **sistémicos** de infección, como taquicardia, hipotensión o disfunción orgánica, se requieren técnicas más invasivas incluyendo la biopsia o la aspiración del tejido. Los estudios radiográficos ayudan a determinar el nivel de la infección y la presencia de gas o de un absceso. Por último, el desbridamiento o la exploración quirúrgica pueden ser importantes

para el diagnóstico y el tratamiento, especialmente en los pacientes inmunocomprometidos o que tienen infecciones necrotizantes.

► Descripción general del tratamiento

El tratamiento de las ICTB se divide generalmente en 2 grupos: infecciones purulentas (por ej., furúnculos, carbunclos, abscesos) e infecciones no purulentas (por ej., celulitis, erisipela). Para la descolonización nasal en los pacientes con ICTB recurrentes o para el tratamiento de las ICTB leves o no complicadas como el impétigo bulloso o no bulloso se puede considerar la terapia antimicrobiana tópica. A pesar de la incisión, el drenaje o la terapia tópica, algunas ICTB necesitarán tratamiento antimicrobiano sistémico.

Para las recomendaciones terapéuticas, el algoritmo terapéutico de IDSA tiene en cuenta la presencia o ausencia de purulencia y el estado. Según este algoritmo, las infecciones purulentas moderadas o graves requieren la administración empírica oral o intravenosa de antimicrobianos antiestafilocócicos, junto con la incisión y el drenaje y el cultivo con pruebas de la sensibilidad antibiótica. Las infecciones no purulentas leves y moderadas pueden ser tratadas con antibióticos contra los estreptococos, orales para las leves o intravenosos para las moderadas. Las infecciones no purulentas graves, incluyendo la fascitis necrotizante, pueden requerir antibióticos de amplio espectro, inhibición de las toxinas e intervención quirúrgica.

► Agentes antimicrobianos nuevos

◆ *Dalbavancina*

≈ *Propiedades y actividad*

La albamancina, un lipogluco péptido semisintético, es uno de los residuos terminales de D-alanil-D-alanina, que inhibe las etapas de transpeptidación y transglucosilación de la síntesis de peptidoglicano en la pared celular bacteriana. Por otra parte, la estructura de la dalbavancina presenta una cadena lateral lipofílica que le permite anclarse a la membrana de la célula bacteriana aumentando así la potencia y mejorando su vida media.

La dalbavancina tiene actividad in vitro contra organismos gram positivos, incluyendo *S. aureus* (MSSA y MRSA), estafilococos coagulasa negativos (CoNS), *Streptococcus Spp* y *Enterococcus spp*. También inhibe in vitro a los patógenos gram positivos más raros, como *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus spp* y *Corynebacterium spp*. Ha mostrado una actividad in vitro 8 y 16 veces mayor contra *S. aureus* que la daptomicina y la vancomicina, respectivamente.

La sensibilidad a la vancomicina puede ser utilizada como sustituto de la sensibilidad in vitro a la dalbavancina, con una precisión del 97,7 al 100%. Por otra parte, la dalbavancina mantiene in vitro la contra patógenos con reducida sensibilidad a la vancomicina, tal como *S. Aureus*; con sensibilidad intermedia a la vancomicina (VISA), aunque la mayoría de las concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) están por encima del punto de corte de la FDA (0,12 µg/ml).

La resistencia estafilocócica a la dalbavancina se ha hallado en menos del 1% de los aislamientos y lo mismo ocurre con la resistencia a la vancomicina, a pesar de una mayor potencia, debido al engrosamiento de la pared celular y al aumento de la D-alanina-D-alanina en los sitios de unión. Finalmente, la dalbavancina tiene actividad in vitro contra los enterococos que transportan *VanB* pero no *VanA*, lo que en EE. UU. la hace ineficaz contra la mayoría de los *Enterococcus spp* resistentes a la vancomicina (VRE).

En 2014, la dalbavancina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de las IBAPE y por la European Medicines Agency en 2015 (EMA). La dosificación inicial fue 1.000 mg. Seguidos 7 días después de 500 mg. adicionales, En 2016 se aprobó un régimen de dosis única de 1.500 mg., basado en los resultados de un ensayo aleatorizado que muestra la no inferioridad de ambos regímenes de dosificación.

≈ *Farmacocinética y dosificación*

La dalbavancina tiene una farmacocinética lineal dependiente de la dosis, y se distribuye ampliamente en los tejidos, uniéndose en forma extensiva y reversible a las proteínas, aproximadamente en un 93%, alcanzando concentraciones terapéuticas en el líquido de la ampolla durante al menos 7 días. No interactúa con el sistema citocromo P450 y no tiene interacciones con fármacos importantes. Casi un tercio de la dalbavancina se excreta sin cambios en la orina y otro 20% lo hace en las heces hasta 70 días después de la dosis inicial. La vida media final es 346 horas, lo que permite 1-2 dosis que proporcionan un curso completo de tratamiento. No se necesita ajustar la dosis en los pacientes con una función renal normal (clearance de creatinina ≥ 30 ml/min) o que están en hemodiálisis.

Es de destacar que los pacientes con un clearance de creatinina < 30 ml/min que no están en hemodiálisis tienen un área bajo la curva superior para la dalbavancina y un clearance reducido, por lo que es necesario ajustar la dosis a 1125 mg si la dosis es única o 750 mg seguido de 375 mg si la dosis se divide en 2 series. La dalbavancina no se depura bien en la hemodiálisis intermitente ni con los hemodializadores continuos de baja permeabilidad;

Sin embargo, utilizando dializadores continuos de alta permeabilidad, la depuración de la dalbavancina fue comparable

o superior a la depuración renal en pacientes con clearance de creatinina normal. En los pacientes con insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosis debido al poco efecto sobre el metabolismo y a la depuración de la dalbavancina. Este fármaco no prolonga el intervalo QTc y no tiene ningún efecto sobre la frecuencia cardíaca o los intervalos PR o QRS.

≈ Resumen de la evidencia

El primer estudio aleatorizado de dalbavancina en fase III, doble ciego, para las ICTB fue publicado en 2005 y comparó el resultado de 2 dosis de dalbavancina con el de 14 días de linezolid. Su mayor ventaja la dalbavancina no fue inferior a la linezolid, con menor frecuencia de efectos adversos. Este estudio fue seguido por 2 ensayos de fase III idénticos, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, el DISCOVER 1 y 2, con 1.312 pacientes con IBAPE. De modo similar, la dalbavancina mostro no inferioridad para el punto final primario de la respuesta clínica temprana, definida como la cesación de la expansión del eritema y la ausencia de fiebre a las 48-72 horas.

Los efectos adversos ocurrieron con menor frecuencia en el grupo tratado con dalbavancina, principalmente náuseas, cefalea y diarrea. La duración media de los efectos adversos fue de 3 días para la dalbavancina comparada con 4 días para el comparador. En particular, los pacientes de este estudio tenían una enfermedad más grave que los incluidos en los estudios de dalbavancina previos, ya que en el DISCOVER los pacientes inscriptos que tenían abscesos no superaban el 30% y casi el 50% de los pacientes tenía ≥ 2 síndromes de respuesta inflamatoria sistémica.

Hay pocos datos sobre el uso de dalbavancina en niños. En un estudio de fase I en pacientes de 12-17 años se utilizó la dosis para adultos estándar (1.000 mg), y para los niños de menos de 60 kg se utilizó la dosis de 15 mg/kg. La dalbavancina fue bien tolerada y su farmacocinética fue similar en los niños que recibieron cada estrategia de dosificación, aunque los valores fueron algo inferiores a los medidos en los adultos.

≈ Aplicación clínica

La dalbavancina ha mostrado seguridad y eficacia para tratar las IBAPE, y su lugar en la terapia es similar al de otros glucopéptidos. Su mayor ventaja es la comodidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta su costo comparado con otras opciones terapéuticas. La dosis única, el tiempo de infusión corto, la falta de requerimiento de un monitoreo de rutina y la ausencia de interacciones farmacológicas son características deseables. La dalbavancina puede ayudar a evitar las hospitalizaciones que se hacen exclusivamente para la administrar antibióticos intravenosos. También puede tener un nicho en el tratamiento de los pacientes con poca adherencia al tratamiento, aquellos que viven a distancia y los pacientes ambulatorios en los que es difícil controlar la terapia parenteral, como así aquellos con antecedentes de abuso de drogas intravenosas, para evitar la colocación de un catéter central.

◆ Oritavancina

≈ Propiedades y actividad

La oritavancina es un lipogluco péptido semisintético con al menos 3 mecanismos de acción. Igual que otros glucopéptidos, la oritavancina inhibe la transglucosilación, una etapa de la síntesis de la pared celular, uniéndose a la terminal D-alanil-D-alanina. Asimismo se une a los segmentos de puentes peptídicos para inhibir la transpeptidación, que también contribuye a su actividad contra los organismos resistentes a la vancomicina. Se cree que la oritavancina inhibe más la transpeptidación que la transglucosilación. Por último, este fármaco interactúa con la membrana celular causando despolarización y permeabilización, lo que conduce en última instancia a una rápida concentración dependiente de la actividad bactericida. La actividad sobre la membrana celular ha sido atribuida a su actividad contra las bacterias en su fase estacionaria, como las de los biofilms.

La oritavancina tiene actividad in vitro contra muchas bacterias gram positivas, incluyendo *S. aureus* (MSSA, MRSA, VISA, *S. aureus* resistente a la vancomicina (VRSA)), CoNS, estreptococos y enterococos, incluyendo VRE. Por otra parte, la oritavancina ha mostrado actividad in vitro contra *L. monocytogenes*, *Micrococcus spp* y *Corynebacterium Spp*. La sensibilidad a la vancomicina puede usarse como sustituto para las bacterias sensibles a la oritavancina, con 99,4% de sensibilidad cruzada. Sin embargo, la falta de sensibilidad de los enterococos a la vancomicina no es un predictor exacto de la falta de sensibilidad a la oritavancina. Se cree que la falta de sensibilidad a la oritavancina es extremadamente rara. Aunque la oritavancina tiene actividad in vitro contra el *S. aureus poco sensible a la vancomicina*, los valores de la CIM suelen exceder los puntos de corte estándar de los laboratorios, lo que garantiza un uso prudente en las situaciones clínicas.

≈ Farmacocinética y dosificación

En 2014 y 2015, la FDA la EMA, respectivamente, aprobaron la oritavancina para las IBAPE. La oritavancina se administra por vía intravenosa en una dosis única de 1.200 mg. Posee una farmacocinética lineal, y se distribuye ampliamente. Su unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente 85%.

La depuración de la oritavancina se produce principalmente en el sistema reticuloendotelial y la excreción de este sistema ocurre con lentitud; menos del 1% se recupera en las heces y 5% en la orina, después de 2 semanas de

recolección. La vida media es de unas 245 horas, lo que permite la dosis única como curso terapéutico completo. No es necesario ajustar la dosis en caso de deterioro leve a moderado de las funciones renal o hepática. La oritavancina no ha sido bien evaluada para los pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. No se elimina significativamente por hemodiálisis de flujo alto o la terapia de reemplazo renal continua. La oritavancina no ha sido asociada a la prolongación del QTc.

La oritavancina es un inhibidor inespecífico y débil de CYP2C9 y CYP2C19 y un inductor de CYP3A4 y CYP2D6, dando lugar a interacciones medicamentosas, especialmente con la warfarina (31% de aumento en el área media bajo la curva). Debido a su capacidad para unirse al fosfolípido reactivo, la oritavancina también tiene importantes interacciones farmacológicas con las pruebas de coagulación comunes, incluyendo el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa), el tiempo de coagulación activado y el tiempo de protrombina/cociente de normalización internacional (RIN).

Como resultado de estas interacciones, el uso de la heparina no fraccionada está contraindicado durante las 120 horas posteriores a la administración de oritavancina, debido a la posible elevación falsa del TPTa. Para los pacientes que necesitan un monitoreo del TPTa dentro de las 120 horas de la administración de oritavancina se debe recurrir a una prueba de coagulación que no dependa de los fosfolípidos como el análisis del factor Xa.

≈ *Resumen de la evidencia*

Los principales ensayos clínicos de oritavancina son los estudios aleatorizados, doble ciego, SOLO I y II, con una sola dosis de 1.200 mg de oritavancina intravenosa vs. 1.000 mg de vancomicina o, 15 mg/kg por vía intravenosa 2 veces/día durante 7-10 días en casi 2.000 adultos con IBAPE. El criterio de valoración primario fue un compuesto del cese de propagación de la infección o la reducción del tamaño de la lesión, la ausencia de fiebre y la no utilización de antibióticos de rescate, 48-72 horas después de la administración de oritavancina. Los puntos finales secundarios fueron investigados determinando la curación clínica a los 7 a 14 días después de finalizado el tratamiento y la reducción del tamaño de la lesión de al menos 20%, 48-72 horas después de la oritavancina.

Para todos los criterios de valoración de la eficacia, la oritavancina no fue inferior a la vancomicina en ambos estudios. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en más del 3% de los pacientes fueron náuseas, cefalea, vómitos, diarrea y abscesos subcutáneos en las extremidades. La oritavancina fue bien tolerada, con tasas de reacciones adversas similares a las de la vancomicina. En SOLO I, las náuseas fueron más comunes en el grupo oritavancina, aunque en forma no significativa.

Un estudio pediátrico de fase I está reclutando pacientes con infecciones bacterianas sospechosas o confirmadas, con el fin de evaluar la farmacocinética de la oritavancina. La dosis inicial para este estudio parece ser de 15 mg/kg.

≈ *Aplicación clínica*

El lugar de la oritavancina en la terapia para las IBAPE es similar al de otros glucopéptidos. La comodidad de la oritavancina es una característica compartida con la dalbavancina, que debe ser cuidadosamente sopesada con la economía y los factores específicos del paciente al considerar todas las opciones de tratamiento de las ICTB. El uso de la oritavancina podría mejorar y simplificar los escenarios de atención de los pacientes en los que un tratamiento con opciones más antiguas es menos deseable por su toxicidad o requerimiento de 3 monitoreos. La oritavancina también brinda mayor actividad contra los organismos gram positivos resistentes.

La necesidad de infundir durante 3 horas y el gran volumen de dextrosa necesario han sido vistos como una desventaja. Sin embargo, se está evaluando una formulación nueva con un tiempo de infusión más corto. Las interacciones entre fármacos y fármacos de laboratorio con anticoagulantes también son problemáticas en algunos pacientes, pero está en marcha un estudio de oritavancina en pacientes con tratamiento crónico con warfarina.

◆ **Tedizolida**

≈ *Propiedades y actividad*

La tedizolida, un profármaco oxazolidinona, es metabolizada por fosfatasa endógena, pasando del fosfato de tedizolida a tedizolida, el metabolito activo. El mecanismo de acción de la oxazolidinona implica la unión del ARN ribosómico 23S a la subunidad 50S, evitando así la formación del complejo de iniciación 70S, causando la inhibición de la síntesis proteica. El espectro de actividad de la tedizolida es similar al de la linezolida.

Posee actividad bacteriostática in vitro y en algunos modelos animales de organismos gram positivos, incluyendo MRSA y VRE se ha sugerido que posee actividad bactericida in vivo debido al aumento de los granulocitos. La tedizolida tiene mayor potencia que la linezolida, con valores de CIM₅₀ y CIM₉₀ más bajos contra organismos como los estafilococos, estreptococos y enterococos, lo que puede deberse a una mayor afinidad de unión a los ribosomas.

A pesar de la mayor potencia de la tedizolida, la resistencia a la linezolida predice la resistencia a la tedizolida. No obstante, esta última ha mantenido la actividad contra estafilococos y enterococos que expresan el gen de resistencia al cloranfenicol, lo que sugiere que la tedizolida puede usarse para tratar infecciones causadas por organismos resistentes a la linezolida, además de los organismos resistentes a la vancomicina y la daptomicina.

≈ Farmacocinética y dosificación

La tedizolida tiene una biodisponibilidad oral >90% y tiene 2 compartimentos farmacocinéticos, lineal, indicando la absorción del compartimento central y, periférico. La tedizolida es un inhibidor reversible de la monoamino oxidasa en vitro. Sin embargo, en contraste con la linezolida, los estudios preclínicos sugieren la ausencia de interacciones farmacológicas clínicamente significativas con los agentes moduladores de la serotonina. La vida media final es más larga y el volumen de distribución mayor que los de la linezolida; y la excreción de tedizolida es principalmente fecal, con pequeñas fracciones excretadas por vía renal. En los adolescentes se ha observado una farmacocinética similar

La teodizoilida ha sido aprobada por la EMA y la FDA para el tratamiento de las IBAPE, incluyendo la celulitis y los abscesos cutáneos. La dosis de tedizolida es 200 mg, administrada por vía oral o intravenosa, 1 vez/día, sin necesidad de ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

≈ Resumen de la evidencia

Los trabajos clínicos ESTABLISH-1 y 2 en fase III evaluaron la tedizolida en comparación con la linezolida. El ensayo aleatorizado ESTABLISH-1 con 667 pacientes con celulitis, abscesos o infección de la herida investigó la acción de 200 mg de tedizolida oral diaria durante 6 días o de 600 mg de linezolida oral., 2 veces/día durante 10 días. El resultado primario fue la respuesta clínica temprana a las 48-72 horas. Con un margen del 10%, la tedizolida no fue inferior a la linezolidas. Las tasas de respuesta clínica temprana y sostenida fueron similares en ambos grupos. El ESTABLISH-2 asignó al azar a 666 pacientes con Infecciones para recibir 200 mg de tedizolida intravenosa/día durante 6 días o 600 mg de tedizolida intravenosa, 2 veces/día durante 10 días, con la opción de un tratamiento de reducción oral después de al menos 2 dosis intravenosas en ambos grupos. El resultado primario fue la respuesta clínica temprana a las 48-72 horas después del inicio del tratamiento. Con un margen del 10%, la tedizolida no fue inferior a la linezolida.

≈ Respuesta clínica

Las tasas fueron similares en todos los momentos. Los efectos adversos significativos disminuyeron significativamente con la tedizolida comparada con la linezolida, incluyendo las náuseas y la trombocitopenia. Un estudio preclínico sugiere que la terapia prolongada más allá de los 6 días de tedizolida también puede tener la ventaja de una menor mielosupresión y neuropatía que la linezolida.

≈ Aplicación clínica

El lugar de la tedizolida en la terapia es similar al de la linezolida debido a su espectro microbiológico y mecanismo de acción; sin embargo, la tedizolida proporciona algunas ventajas sobre la linezolida, como un régimen de dosificación más cómodo y con menos efectos adversos e interacciones medicamentosas, específicamente con los agentes moduladores de la serotonina. Debido a su mecanismo de acción, la tedizolida también puede ser beneficiosa para el tratamiento de la fascitis necrotizante debido a su capacidad para suprimir la producción de toxinas. Estas características podrían ser atractivas para los médicos al tratar a los pacientes con múltiples comorbilidades, pero su uso debe estar equilibrado con las ventajas farmacoeconómicas de la linezolida. En el futuro, se planean estudios en pacientes diabéticos con infecciones de la herida y en pacientes con IBAPE.

◆ Retapamulina

≈ Propiedades y actividad

La retapamulina, un antibiótico tóxico de pleuromutilina, ejerce su acción uniéndose a un sitio alostérico de la subunidad ribosómica 50S, alterando así la forma conformacional de la peptidil transferasa e inhibiendo la síntesis proteica. Se cree que la barrera a la resistencia es más elevada debido a la unión alostérica. La retapamulina tiene actividad tanto contra los estafilococos como contra los estreptococos, incluyendo las cepas MRSA. Datos adicionales muestran actividad contra *Propionibacterium*, *Fusobacterium* y otros organismos gram positivos.

Un estudio mostró que la retapamulina permanecía activa contra los aislamientos de *S. aureus* resistentes a meticilina, ácido fusídico o mupirocina, con un 99,9% de inhibición. Sin embargo, en 2014, la resistencia a la retapamulina del *S. aureus* aumentó al 9,5%, de los que más del 50% de los aislamientos fueron también resistentes a la meticilina y menos del 1% lo fueron a la linezolida, lo que sugiere que la resistencia a la retapamulina puede aumentar lentamente tanto en los MSSA como en los MRSA. La resistencia a la retapamulina ocurre principalmente como resultado de mutaciones en el gen de resistencia al cloramfenicol y necesita 3 etapas de mutaciones fusídicas para reducir significativamente la sensibilidad. Se han observado tasas de crecimiento más lentas en cepas resistentes lo que generó la aparición de especies más sensibles, con cepas de crecimiento más rápido.

≈ Farmacocinética y dosificación

La retapamulina es un antibiótico tóxico con una absorción mínima. En los estudios de investigación, las concentraciones medibles de retapamulina en sangre solo se hallaron en el 3-11% de los pacientes que utilizaron las dosis recomendada.

La retapamulina está aprobada por la FDA para el tratamiento del impétigo y por la EMA para el tratamiento del impétigo y las Infecciones cutáneas por estafilococos. Se dosifica aplicando tópicamente una capa fina en la zona afectada, 2 veces/día, durante 5 días. Debido a la exposición sistémica limitada, la retapamulina no necesita ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

≈ Resumen de la evidencia

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, en fase III, en 17 centros internacionales que asignaron al azar a 139 pacientes para recibir retapamulina y 71 pacientes para recibir placebo en forma tópica, 2 veces/día, durante 5 días para tratar el impétigo. El objetivo primario fue la tasa de respuesta al final de la terapia, medido a los 7 días. Las tasas de éxito en el día 7 fueron significativamente diferentes en un 85,6% para la retapamulina y 52,1% para el placebo. El efecto adverso más común relacionado con la retapamulina en comparación con el placebo fue la aplicación (6,5% vs. 1,4%).

Un estudio de no inferioridad de fase III aleatorizado, estudió a 519 pacientes con impétigo que recibieron retapamulina o ácido fusídico. Con un margen del 10%, la retapamulina no fue inferior al ácido fusídico para el objetivo primario (éxito clínico al final de la terapia), tanto en la intención de tratar como en las poblaciones del protocolo. Ambos ensayos clínicos incluyeron pacientes adultos y pediátricos (≥ 9 meses).

En un modelo de infección de la herida en murinos, la retapamulina tópica se comparó con la linezolid oral teniendo como un punto final la reducción de la carga bacteriana. La retapamulina redujo las cargas bacterianas más significativamente que la linezolid fusídica.

≈ Aplicación clínica

La retapamulina debe utilizarse principalmente para tratar o moderar el impétigo con mínimos signos sistémicos o síntomas de infección. La retapamulina puede ser particularmente útil en los pacientes portadores de MRSA o que tienen antecedentes de infecciones por MRSA. También puede ser beneficiosa en los pacientes que han tenido efectos colaterales sistémicos (como la diarrea) por el uso de antibióticos, debido a una mínima exposición sistémica de la formulación tópica.

También puede ser útil en el tratamiento de las infecciones de las heridas, pero necesita ser más estudiada para esta aplicación. La retapamulina está siendo evaluada para ser usada en la reducción del transporte nasal de MRSA.

► Agentes de fase III

◆ Ozenoxacina

≈ Farmacología

La ozenoxacina representa una generación nueva de antibióticos no fluorados como la quinolona y ejerce su mecanismo de acción inhibiendo la ADN girasa y la topoisomerasa IV, y afectando la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN. Posee más actividad bactericida frente a los organismos gram positivos incluyendo MRSA, CoNS y *Streptococcus* que otros antibióticos fluoroquinolonas. La resistencia a la ozenoxacina se produce como resultado de mutaciones en los genes *grlA* y *gyrA* que codifican la topoisomerasa IV y la ADN girasa, respectivamente. Curiosamente, las mutaciones de *grlA* no confieren resistencia mientras que los mutantes dobles *grlA-gyrA* y los mutantes triples *grlA-gyrA* confirieron menor nivel de resistencia al *S. aureus* que otras fluoroquinolonas.

En un estudio abierto de fase I en el que participaron 46 pacientes (adultos y pediátricos), la biodisponibilidad sistémica fue indetectable en todas las muestras excepto en 4, lo que indica una exposición sistémica mínima a la ozenoxacina tópica. Otro ensayo en fase I examinó la exposición del tejido cutáneo a la ozenoxacina tópica al 2% dosificada 1-2 veces/día. Los resultados indicaron que el fármaco no penetra bien en la dermis, las condiciones de estado estable son alcanzadas al tercer día y las concentraciones cutáneas se correlacionan linealmente con la cantidad total del fármaco administrado.

≈ Resumen de la evidencia

Japón ha aprobado una preparación tópica de ozenoxacina al 2% para ser utilizada en infecciones cutáneas superficiales. y en otras regiones, como EE.UU. y Europa, se siguen evaluando las preparaciones al 1%. Un ensayo clínico aleatorizado de fase III, de 465 pacientes no menores de 2 años con impétigo fueron tratados con ozenoxacina al 1% en crema, placebo o un ungüento de retapamulina aplicado 2 veces/día durante 5 días. El criterio de valoración primario fue el éxito o el fracaso clínico al final del tratamiento. En la intención de tratar, la ozenoxacina se asoció con tasas significativamente mayores de éxito clínico comparada con la retapamulina (34,8% vs. 19,2%, respectivamente). El éxito clínico fue similar al de la ozenoxacina (37,7%).

En los estudios, la ozenoxacina ha sido bien tolerada, con mínimos efectos secundarios relacionados con el medicamento.

≈ Aplicación clínica

El lugar de la ozenoxacina en la terapia sería similar al de otros agentes tópicos incluyendo la retapamulina. Una ventaja de la ozenoxacina es que representa a la nueva generación de antibióticos quinolónicos, a los que probablemente todavía no se ha desarrollado resistencia bacteriana. Por otra parte, su mecanismo de acción es diferente del de otros antimicrobianos tópicos nuevos, aumentando la diversidad de los antimicrobianos tópicos y manteniendo a los agentes activos ante la creciente resistencia. Todos los ensayos clínicos registrados hasta la fecha han sido terminados.

◆ Iclaprima

≈ Farmacología

La iclaprima, un derivado de la diaminopirimidina, es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa bacteriana. Esta inhibición provoca la escasez de nucleósidos, interfiriendo con la síntesis de ADN y conduciendo a la muerte celular. El espectro microbiológico de la iclaprima es amplio frente a los organismos gram positivos, incluyendo MRSA, VISA, VRSA, CoNS, estreptococos y *E. faecalis*. También tiene actividad contra organismos atípicos y algunas *Enterobacteriaceae*. Su vida media es de unas 3 horas, y se distribuye a través de los tejidos. Se están desarrollando preparaciones por vía oral e intravenosa.

≈ Resumen de la evidencia y aplicación clínica

Dos ensayos clínicos de fase III, ASSIST-1 y ASSIST-2, han evaluado el uso de la iclaprima en las ICTBc. En cada estudio se indicó 0,8 mg/kg de iclaprima intravenosa c/12 horas y se comparó con 600 mg de linezolid intravenosa c/12 horas durante 10-14 días en los adultos. La iclaprima mostró no inferioridad a la linezolid con respecto a las tasas de curación clínica al final del tratamiento y fue bien tolerada en general; la frecuencia de eventos adversos fue similar en los 2 grupos, con tasas de efectos adversos relacionados de 6,0% para la iclaprima y 9,4% para la linezolid.

Se comprobó la prolongación transitoria del intervalo QTc de 4-6 ms. Aunque no hubo eventos adversos cardiacos atribuidos a la prolongación del intervalo QTc inducidos por la iclaprima, se debe tener precaución en los pacientes con QTc basal prolongado o que recibieron simultáneamente fármacos que también prolongan dicho intervalo. En 2008 y 2009, la FDA y la EMA respectivamente rechazaron la aprobación de iclaprima y propusieron estudios adicionales para demostrar su eficacia.

Dos estudios nuevos de fase III de iclaprima en IBAPE, el REVIVE-1 y el REVIVE-2, están activos e incorporando aun participantes. Se destaca que en estos ensayos la iclaprima se está estudiando aplicando una dosis fija de 80 mg por vía intravenosa c/12 horas, a diferencia de la dosis previamente estudiada de 0,8 mg/kg. La iclaprima sería una opción terapéutica atractiva para las ICTB, por sus preparaciones orales e intravenosas, así como por su actividad contra organismos resistentes a la trimetoprima.

◆ Brilacidina

≈ Farmacología

La brilacidina representa el primer miembro de una nueva clase de antibióticos miméticos de la defensina, y es un agente catiónico, hidrófobo, con una molécula diseñada para funcionar de manera similar a las proteínas de defensa. La brilacidina causa la despolarización de la membrana bacteriana del *S. Aureus* dependiente de la dosis, de forma similar a la daptomicina, y tiene un amplio espectro de acción, incluyendo MRSA y VRE.

La brilacidina tiene actividad bactericida dependiente de la concentración, con una farmacocinética lineal. Posee una vida media larga, de 15-23 horas, y efecto posantibiótico, permitiendo la administración en una dosis única. También se cree que tiene propiedades antiinflamatorias y parece estar activa en la fase estacionaria del crecimiento bacteriano, lo que es útil para las infecciones con biofilms. Su mecanismo de acción significa que es poco probable que se desarrolle resistencia.

≈ Resumen de la evidencia y aplicación clínica

Los estudios de fase II de brilacidina se han completado en más de 300 pacientes con IBAPE. En un estudio de fase IIb se aplicaron 2 estrategias: dosis única de brilacidina (0,6 mg/kg por vía intravenosa × 1 y 0,8 mg/kg por vía intravenosa × 1) y una estrategia de 3 dosis de brilacidina (0,6 mg/kg × 1 seguida de 0,3 mg/kg × 2) y se compararon con 4 mg/kg de daptomicina por vía intravenosa diarios durante 7 días. Las 3 estrategias de dosificación realizadas de forma similar a la daptomicina para el punto final de la FDA (respuesta clínica a las 48-72 horas) y el punto final de la EMA (respuesta clínica sostenida a los 7-8 días y 10-14 días) fueron en general bien toleradas. Todas las estrategias de dosificación de brilacidina utilizadas en la fase IIb usaron dosis más bajas que las utilizadas en la fase IIa y pareció ser mejor tolerada, con menos parestesias e hipoestusias. Estos efectos adversos no se asociaron con neurotoxicidad; tienen un inicio agudo y una resolución rápida. La hipertensión también parece ser un efecto de la Brilacidina dependiente de la dosis y es transitoria.

Se planean estudios de fase III en IBAPE. El nuevo mecanismo de acción de la brilacidina, una barrera elevada a la

resistencia, y el perfil de eficacia y seguridad favorable la convierten en un agregado bienvenido para el tratamiento de las ICTB. También se está desarrollando la bradicilina en forma tópica para la mucositis y la administración ótica y ocular.

◆ **Delafloxacina**

≈ **Farmacología**

La delafloxacina, una fluoroquinolona aniónica nueva (no zwitteriónica), funciona inhibiendo igualmente la ADN girasa como la topoisomerasa IV. tiene una actividad potente contra organismos gram positivos incluyendo MSSA y MRSA, comparada con otras fluoroquinolonas, especialmente en ambientes ácidos. La delafloxacina tiene un espectro de actividad contra organismos gram negativos similar al de otras fluoroquinolonas y también es activa contra organismos anaeróbicos. Debido a su mecanismo de acción se necesitarían mutaciones en *gyrA* y *glrA* para conferir resistencia. Por otra parte, se desconoce si la delafloxacina selecciona fácilmente mutantes in vitro, quizás debido a los grupos R en las posiciones estructurales C-7 y C-8.

Se realizaron 3 estudios de fase I para determinar la seguridad, tolerancia y farmacocinética de la delafloxacina administrada por vía intravenosa a voluntarios sanos. Otros 2 estudios examinaron la vida media final de la delafloxacina oral. La vida media final es de aproximadamente 12 horas cuando se administra por vía intravenosa y de 6-8 horas cuando se administra por vía oral; Sin embargo en los últimos estudios, la vida media se alargó después de varias dosis orales. Se espera que el estado estacionario se logre al tercer día. Los alimentos no tuvieron un efecto significativo sobre la exposición total. La excreción de la delafloxacina es aproximadamente dos tercios en la orina y un tercio en las heces, principalmente sin cambios del medicamento.

Los estudios también hallaron que la delafloxacina fue bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, los que ocurrieron con mayor frecuencia con la dosis ≥ 800 mg. Se destaca que no se constató la prolongación del intervalo QTc, lo que distingue a la delafloxacina de otras fluoroquinolonas.

≈ **Resumen de la evidencia**

Se han completado 2 estudios de fase II comparando delafloxacina con tigeciclina, vancomicina o linezolidina en pacientes con ICTB. El primer estudio aleatorizado de 150 pacientes con ICTBc, incluyendo infección de la herida, abscesos y celulitis, y medidos los índices de curación en la visita de prueba de curación a los 14-21 días después de la última dosis administrada, no halló diferencias significativas en las tasas de curación utilizando 300 mg y 450 mg de delafloxacina y la dosificación estándar de tigeciclina; cualquier tasa de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue más baja con 300 mg de delafloxacina.

El segundo estudio aleatorizado de 256 pacientes con IBAPE, incluyendo celulitis, infección de la herida, absceso o infección de quemadura, midió las tasas de curación en las visitas de seguimiento. El estudio halló que la delafloxacina mejoró significativamente las tasas de curación en comparación con la vancomicina, sin diferencias en las tasas de curación entre la delafloxacina y la linezolidina. Los efectos adversos relacionados con la delafloxacina fueron principalmente leves y gastrointestinales, similares a los hallados en los estudios previos de la fase I.

≈ **Aplicación clínica**

El lugar de la delafloxacina en la terapia probablemente residirá en las infecciones polimicrobianas, que son de difícil tratamiento debido a su amplio espectro y su actividad contra los *S. aureus* resistentes. Otros beneficios son las formulaciones por vía oral e intravenosa y un efecto insignificante en el intervalo QTc. Los estudios posteriores deberán confirmar su perfil de seguridad, especialmente en la infección por *Clostridium difficile* debido al amplio espectro de su actividad. Se han completado los ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de las ICTB con delafloxacina y están a la espera de su análisis y publicación.

◆ **Avarofloxacina**

≈ **Farmacología**

La avarofloxacina, un antibiótico fluoroquinolónico de amplio espectro dirigido contra la ADN girasa y la topoisomerasa IV, es muy parecida a otras fluoroquinolonas. Sin embargo, este agente tiene una actividad bactericida potente contra MRSA, incluyendo las cepas resistentes a las fluoroquinolonas y se está desarrollando para tratar las IBAPE. Durante un ensayo clínico de fase II, la avarofloxacina fue eficaz contra los aislamientos de *S. aureus* con valores de CIM $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$. Como la avarofloxacina ha equilibrado la actividad contra la ADN girasa y la topoisomerasa IV, para que se desarrolle resistencia probablemente serán necesarias mutaciones en ambos sitios.

Los ensayos clínicos abiertos de fase I, controlados con placebo, doble ciego, en voluntarios sanos, mostraron que la vida media de la avarofloxaxina es 12,9 a 16,7 horas, y su biodisponibilidad oral es de alrededor del 66%. La dosis intravenosa de hasta 150 mg, 2 veces/día, han sido bien tolerada, siendo los efectos adversos más prominentes los gastrointestinales, la cefalea y la dermatitis de contacto. Estos efectos adversos fueron similares con la administración oral.

≈ Resumen de la evidencia

Un estudio aleatorizado de no inferioridad en fase II, doble ciego, multicéntrico, investigó el resultado de la avarofloxacina en 161 pacientes con IBAPE. El punto final principal evaluó las tasas de curación con un margen de no inferioridad del 15% en la población con intención de tratar. En el análisis primario, la avarofloxacina no cumplió con los criterios de no inferioridad pero los análisis post hoc utilizando los estándares y criterios de puntos finales de la guía de la FDA 2010 (lesión no diseminada y afebril) indicó la no inferioridad en comparación con la linezolid.

≈ Aplicación clínica

Con los datos de fase II disponibles, el lugar de la avarofloxacina en la terapia será difícil de determinar hasta que estén disponibles los resultados de los ensayos clínicos de fase III. A pesar de los resultados, este fármaco tiene potencial para competir con la delafloxacina, ya que ambos son fluoroquinolonas anti MRSA de amplio espectro potentes.

◆ Omadaciclina

≈ Farmacología

La omadaciclina, un derivado semisintético de la minociclina, es el primer miembro de la nueva clase de fármacos 9-aminometil tetraciclina en desarrollo clínico. Inhibe la síntesis de proteínas de forma similar a otras tetraciclinas, aunque uniéndose al ribosoma bacteriano. La omadaciclina tiene una amplia actividad contra patógenos gram positivos y gram negativos, atípicos y anaerobios. También mantiene su actividad contra organismos multirresistentes, como MRSA y VRE. Al igual que la tigeciclina, la omadaciclina ha demostrado actividad en presencia tanto de eflujo como de genes de protección ribosómica de resistencia a la tetraciclina.

La omadaciclina tiene buena biodisponibilidad y probablemente estará disponible en preparaciones intravenosas y orales. En un estudio de fase I no se hallaron metabolitos y se alcanzaron concentraciones elevadas en la orina, con eliminación por vía renal y gastrointestinal.

≈ Resumen de la evidencia y aplicación clínica

En un estudio de fase II, la omadaciclina mostró una eficacia comparable a la de la linezolid en el tratamiento de las ICTBc, con buena tolerancia, siendo los efectos secundarios más frecuentes los gastrointestinales. Está en pleno desarrollo un ensayo clínico de fase II que comparó la omadaciclina con la linezolid para el tratamiento de las IBAPE. En el futuro, la omadaciclina puede ser beneficiosa para el tratamiento de las ICTB causadas por organismos resistentes debido a su amplia actividad ya su formulación.

◆ Fosfomicina

≈ Farmacología

La fosfomicina, un antibiótico fosfónico, inhibe la fosfoenol piruvato transferasa, una enzima que interviene en la síntesis de peptidoglucanos de la pared celular bacteriana.

La fosfomicina tiene amplia actividad, incluyendo MRSA, VRE, *Enterobacteriaceae* resistentes y *Pseudomonas aeruginosa*. En EE. UU. la fosfomicina trometamol es una formulación aprobada para el tratamiento de las Infecciones del tracto urinario. Fuera del tracto urinario, la fosfomicina intravenosa, que tiene la aprobación en algunos países fuera de EE. UU: se utiliza generalmente combinada con otros antimicrobianos debido al potencial de desarrollar resistencia. Se han descrito varios mecanismos de resistencia, incluyendo la modificación del sitio objetivo, la disminución e inactivación de la captación celular por las cinasas resistentes a la fosfomicina.

La fosfomicina intravenosa se distribuye ampliamente en los tejidos y no experimenta un metabolismo significativo. La vida media es de aproximadamente 2 horas y puede prolongarse a 3,6-3,8 horas en personas de edad avanzada o con enfermedad crítica. A medida que la fosfomicina se elimina por vía renal primaria, la vida media también aumenta proporcionalmente al grado de insuficiencia renal. La dosificación estándar varía según la indicación y oscila entre 12-24 g en 2 a 4 dosis divididas. En los pacientes con insuficiencia renal se debe ajustar la dosis.

≈ Resumen de la evidencia y aplicación clínica

La fosfomicina tiene varios atributos que podrían hacer más deseable la preparación intravenosa para futuras investigaciones sobre el tratamiento de las ICTB. Además de tener un espectro antimicrobiano amplio, en los casos de infecciones del pie diabético, la administración intravenosa alcanza concentraciones en el hueso y los tejidos blandos periféricos, y también muestra sinergia con la linezolid contra los MRSA. También tiene varios efectos inmunomoduladores, como la disminución de la producción de citocinas, la inhibición in vitro de las células B y la activación de las células T; además, mejora la sensibilidad de algunas bacterias. Finalmente, se cree que la fosfomicina ayuda a mitigar la nefrotoxicidad de los glucopéptidos, que son comúnmente utilizados para el tratamiento de las ICTB.

◆ Ceftobiprol

≈ Farmacología

El ceftobiprol, una cefalosporina de amplio espectro, inhibe la síntesis de la pared celular, uniéndose con fuerte afinidad a las proteínas de unión a la penicilina, incluyendo PBP2a, responsable de la resistencia de *S. aureus* con el gen *mecA*. El espectro de acción del ceftobiprol incluye los gram positivos, incluyendo MRSA, *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Enterococcus faecalis*; gram negativos como *Pseudomonas spp* sensibles y algunos anaerobios. Posee actividad bactericida y baja probabilidad de desarrollar resistencia.

La formulación intravenosa es el ceftobiprol medocaril sódico, un pro fármaco que se convierte rápidamente en ceftobiprol por las esterases plasmáticas. Se esperan interacciones farmacológicas significativas con el ceftobiprol debido a que su metabolismo es mínimo y se une muy poco a las proteínas (16%). La eliminación del ceftobiprol se produce principalmente mediante la excreción renal como fármaco inalterado siendo su vida media de aproximadamente 3 horas.

≈ Resumen de la evidencia

Se han completado 2 ensayos de fase III en pacientes con ICTBc. El primero fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 500 mg de ceftobiprol intravenoso c/12 horas vs. 1.000 mg de vancomicina intravenosa c/12 horas en adultos. El resultado primario fue la tasa de curación a los 7 a 14 días después de la finalización del tratamiento; se comprobó que el ceftobiprol no es inferior a la vancomicina. El segundo estudio fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en adultos con ICTBc y comparó una estrategia de dosificación diferente del ceftobiprol, 500 mg por vía intravenosa c/8 horas infundido en 2 horas, con 1.000 mg de vancomicina intravenosa c/12 horas más 1.000 mg de ceftazidima intravenosa c/8 horas. El resultado primario fue la tasa de curación a los 7 a 14 días después de la terminación del tratamiento. Nuevamente, se halló que el ceftobiprol no es inferior al régimen comparativo. En ambos estudios, los eventos adversos no fueron significativamente diferentes de los comparadores y los más comunes fueron los síntomas gastrointestinales y la cefalea.

≈ Aplicación clínica

El ceftobiprol aún no ha recibido la aprobación de la FDA pues no se han hallado datos verificables. Sin embargo, ha sido calificado por la FDA como un producto útil para las enfermedades infecciosas. Está aprobado en Canadá para ser utilizado en las ICTBc, en dosis de 500 mg intravenosos c/12 horas; en pacientes con insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis. El ceftobiprol también está aprobado en 13 países europeos y Australia para la neumonía adquirida en la comunidad y la neumonía nosocomial. El papel del ceftobiprol probablemente se encuentre en el tratamiento de las ICTB severas debido a su amplio espectro de actividad, y sería la primera β -lactámico contra el MRSA y *Pseudomonas aeruginosa*.

► Agentes de fase II

◆ Lefamulina

≈ Farmacología

La lefamulina, un antibiótico pleuromutilino semisintético, inhibe la síntesis de proteína bacteriana a través de la unión del centro peptidil transferasa del ribosoma. Antes del desarrollo de las formulaciones para la vía intravenosa, la única pleuromutilina para la vía oral desarrollada para ser utilizada en seres humanos fue de retapamulina tópica. El espectro de actividad de la lefamulina incluye los organismos gram positivos como los estafilococos (incluidos MRSA), los estreptococos y los enterococos (incluidos VRE), así como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y organismos atípicos.

≈ Resumen de la evidencia y aplicación clínica

Un estudio de fase II, doble ciego, multicéntrico comparó 100 o 150 mg de lefamulina por vía intravenosa c/12 Horas contra 1.000 mg de vancomicina intravenosa c/12 horas durante 5 a 14 días, en 207 adultos ingresados en el hospital con IBAPE. El resultado primario fue el éxito clínico en la visita de seguimiento, 7 a 14 días después del tratamiento. Las tasas de éxito fueron comparables en todos los grupos de tratamiento, y en general, la lefamulina fue bien tolerada. Los efectos adversos más comunes fueron las náuseas, la cefalea y la diarrea. La lefamulina sería la primera pleuromutilina sistémica compuesta y ofrecería ventajas tanto por la vía oral como la intravenosa.

◆ Auricloseno

≈ Farmacología

El auricloseno, un compuesto aguanocídico y el primero en la clase cloroamino sintética estable, inactiva preferentemente los grupos de azufre en los residuos aminoácidos de las proteínas de superficie y tiene un espectro de actividad antibacteriana amplio, incluyendo MRSA multirresistente y VRE. Dado que el auricloseno tiene actividad contra múltiples proteínas de superficie, es posible que el desarrollo de resistencia sea difícil.

Un estudio de fase II de auricloseno en 129 niños 2-12 años con impétigo no bulloso comparó 3 diferentes concentraciones de auricloseno (0,1%, 0,5% y 1,5%) en administración tópica, 3 veces/día. La respuesta clínica se definió como éxito o mejoría clínica al final del tratamiento (día 8) y/o por el resultado en el seguimiento del día 15 alcanzando a más del 85% de los pacientes en todas las concentraciones ensayadas. Los eventos adversos fueron infrecuentes e incluyeron picazón y erupción cutánea. El auricloseno es un nuevo agente de tratamiento que proporcionaría otra opción para el tratamiento tópico de las ICTB leves.

► Conclusión

Anualmente, las ICTB suponen una carga sustancial para los pacientes y la asistencia sanitaria. El aumento de la resistencia, particularmente de *S. aureus*, presenta desafíos para los prestadores de atención médica. Los antimicrobianos incluidos en esta revisión aún no han hallado su lugar en el tratamiento, ya que fueron aprobados en el desarrollo clínico cuando las guías de la IDSA para las ICTB de 2014 fue publicada. Muchas opciones de tratamiento nuevos ofrecen comodidad y seguridad. Varios agentes también tienen un mecanismo de acción ventajoso para el tratamiento de los organismos resistentes. Por otra parte, muchas ICTB pueden ser tratadas con más agentes orales rentables.

Varios estudios recientes, a lo largo de años de experiencia clínica, continúan apoyando el uso de agentes orales tales como la clindamicina y la trimetoprim/sulfametoxazol para los pacientes con lesiones leves a moderadas. Los profesionales deben considerar cuidadosamente varios factores específicos del paciente para seleccionar apropiadamente un régimen terapéutico personalizado para las ICTB. A pesar de esto, dicen los autores, es emocionante ver la expansión que muestra el arsenal terapéutico para las ICTB. “Debemos ser administradores conscientes de los antimicrobianos y utilizar estos agentes responsablemente para asegurar su utilidad futura.

Resumen y comentario objetivo: Dra. Marta Papponetti

Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas:

- 1 Miller LG, Eisenberg DF, Liu H, et al. Incidence of skin and soft tissue infections in ambulatory and inpatient settings, 2005-2010. *BMC Infect Dis* 2015;15:362-9. doi:10.1186/s12879-015-1071-0 pmid:26293161.
- 2 Corey GR, Stryjewski ME. New rules for clinical trials of patients with acute bacterial skin and skin-structure infections: do not let the perfect be the enemy of the good. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 7):S469-76. doi:10.1093/cid/cir162 pmid:21546623.
- 3 US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation Research. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. 2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071185.pdf>.
- 4 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:e10-52. doi:10.1093/cid/ciu296 pmid:24973422.
- 5 Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis* 1996;23:1091-8. doi:10.1093/clid/23.5.1091 pmid:8922808.
- 6 Carrel M, Perencevich EN, David MZ. USA300 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 2000-2013. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1973-80. doi:10.3201/eid2111.150452 pmid:26484389.
- 7 Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, Dryden M, Nathwani D, Wilcox M. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 4):3-18. doi:10.1111/1469-0691.12463 pmid:24580738.
- 8 Zhanel GG, Calic D, Schweizer F, et al. New lipoglycopeptides: a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs* 2010;70:859-86. doi:10.2165/11534440-000000000-00000 pmid:20426497.
- 9 Dalvance® (dalbavancin) [package insert]. Durata Therapeutics, 2016.
- 10 Jones RN, Stilwell MG. Comprehensive update of dalbavancin activity when tested against uncommonly isolated streptococci, *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, and *Micrococcus* spp. (1357 strains). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:239-40. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.01.002 pmid:23414746.
- 11 Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:304-7. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.024 pmid:23357293.
- 12 Dunne MW, Sahn D, Puttagunta S. Use of vancomycin as a surrogate for dalbavancin in vitro susceptibility testing: results from the DISCOVER studies. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015;14:19-21. doi:10.1186/s12941-015-0081-5 pmid:25885674.
- 13 Jones RN, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Dunne MW, Mendes RE. Surrogate analysis of vancomycin to predict susceptible categorization of dalbavancin. *Diagn*

14 Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ. Dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic with extended activity against Gram-positive infections. *Infect Dis Ther* 2015;4:245-58. doi:10.1007/s40121-015-0077-7 pmid:26341488.

15 Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin fortreatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:545-51. doi:10.1093/cid/civ982 pmid:26611777.

16 Marbury T, Dowell JA, Seltzer E, Buckwalter M. Pharmacokinetics of dalbavancin in patients with renal or hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2009;49:465-76. doi:10.1177/0091270008330162 pmid:19318696.

17 Vilay AM, Shah KH, Churchwell MD, Patel JH, DePestel DD, Mueller BA. Modeled dalbavancin transmembrane clearance during intermittent and continuous renal replacement therapies. *Blood Purif* 2010;30:37-43. doi:10.1159/000316685 pmid:20588011.

18 Dunne MW, Zhou M, Darpo B. A thorough QT study with dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:393-8. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.12.021 pmid:25681068.

19 Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis* 2005;41:1407-15. doi:10.1086/497271 pmid:16231250.

20 Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014;370:2169-79. doi:10.1056/NEJMoa1310480 pmid:24897082.

21 Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. SOLO I Investigators. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med* 2014;370:2180-90. doi:10.1056/NEJMoa1310422 pmid:24897083.

22 Corey GR, Good S, Jiang H, et al. SOLO II Investigators. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of grampositive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis* 2015;60:254-62. doi:10.1093/cid/ciu778 pmid:25294250.

23 Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, et al. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:864-71. doi:10.1128/AAC.03688-14 pmid:25421472.

24 Bradley JS, Puttagunta S, Rubino CM, Blumer JL, Dunne M, Sullivan JE. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single dose dalbavancin in children 12-17 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:748-52. doi:10.1097/INF.0000000000000646 pmid:25551831.

25 Zhanel GG, Schweizer F, Karlowsky JA. Oritavancin: mechanism of action. *Clin Infect Dis* 2012;54(Suppl 3):S214-9. doi:10.1093/cid/cir920 pmid:22431851.

26 Brade KD, Rybak JM, Rybak MJ. Oritavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Dis Ther* 2016;5:1-15. doi:10.1007/s40121-016-0103-4 pmid:26831328.

27 Belley A, Neesham-Grenon E, McKay G, et al. Oritavancin kills stationaryphase and biofilm *Staphylococcus aureus* cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:918-25. doi:10.1128/AAC.00766-08 pmid:19104027.

28 Mendes RE, Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Activity of oritavancin against Gram-positive clinical isolates responsible for documented skin and soft-tissue infections in European and US hospitals (2010-13). *J Antimicrob Chemother* 2015;70:498-504. doi:10.1093/jac/dku421 pmid:25362568.

29 Mendes RE, Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Activity of oritavancin tested against uncommonly isolated Gram-positive pathogens responsible for documented infections in hospitals worldwide. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1579-81. doi:10.1093/jac/dku016 pmid:24505091.

30 Jones RN, Turnidge JD, Moeck G, Arhin FF, Mendes RE. Use of in vitro vancomycin testing results to predict susceptibility to oritavancin, a new long-acting lipoglycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:2405-9. doi:10.1128/AAC.05098-14 pmid:25666152.

31 Jones RN, Moeck G, Arhin FF, Dudley MN, Rhomberg PR, Mendes RE. Results from oritavancin resistance surveillance programs (2011 to 2014): clarification for using vancomycin as a surrogate to infer oritavancin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:3174-7. doi:10.1128/AAC.03029-15 pmid:26926647.

32 Orbactiv® (oritavancin) [package insert]. The Medicines Company, 2016.

33 Rubino CM, Bhavnani SM, Moeck G, Bellibas SE, Ambrose PG. Population pharmacokinetic analysis for a single 1,200-milligram dose of oritavancin using data from two pivotal phase 3 clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3365-72. doi:10.1128/AAC.00176-15 pmid:25824211.

34 Kumar A, Mann HJ, Keshtgarpour M, et al. In vitro characterization of oritavancin clearance from human blood by low-flux, high-flux, and continuous renal replacement therapy dialyzers. *Int J Artif Organs* 2011;34:1067-74. doi:10.5301/ijao.5000008 pmid:22183520.

35 Darpo B, Lee SK, Moon TE, Sills N, Mason JW. Oritavancin, a new lipoglycopeptide antibiotic: results from a thorough QT study. *J Clin Pharmacol* 2010;50:895-903. doi:10.1177/0091270009355449 pmid:20484618.

36 ClinicalTrials.gov. Open-label, dose-finding, pharmacokinetics, safety and tolerability study of oritavancin in pediatric patients with suspected or confirmed bacterial infections. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02134301>.

37 ClinicalTrials.gov. Study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of a new formulation of oritavancin in healthy volunteers. 2016.

- 38 *ClinicalTrials.gov*. A study to evaluate the safety of a single IV dose of Orbactiv (oritavancin) in subjects on chronic warfarin therapy being treated for acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSSI). 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452918>.
- 39 Burdette SD, Trotman R. Tedizolid: the first once-daily oxazolidinone class antibiotic. *Clin Infect Dis* 2015;61:1315-21. doi:10.1093/cid/civ501 pmid:26105167.
- 40 Rybak JM, Marx K, Martin CA. Early experience with tedizolid: Clinical efficacy, pharmacodynamics, and resistance. *Pharmacotherapy* 2014;34:1198-208. doi:10.1002/phar.1491 pmid:25266820.
- 41 Drusano GL, Liu W, Kulawy R, Louie A. Impact of granulocytes on the antimicrobial effect of tedizolid in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5300-5. doi:10.1128/AAC.00502-11 pmid:21911576.
- 42 Zurenko G, Bien P, Bensaci M, Patel HN, Thorne G. Use of linezolid susceptibility test results as a surrogate for the susceptibility of Gram-positive pathogens to tedizolid, a novel oxazolidinone. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:46-52. doi:10.1186/s12941-014-0046-0 pmid:25238753.
- 43 Rodríguez-Avial I, Culebras E, Betriu C, Morales G, Pena I, Picazo JJ. In vitro activity of tedizolid (TR-700) against linezolid-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:167-9. doi:10.1093/jac/dkr403 pmid:21954458.
- 44 Barber KE, Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:152-5. doi:10.1093/jac/dkv302 pmid:26476277.
- 45 Sivextro® (tedizolid) [package insert]. Merck & Co, 2015.
- 46 Ong V, Flanagan S, Fang E, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos* 2014;42:1275-84. doi:10.1124/dmd.113.056697 pmid:24875463.
- 47 Bradley JS, Flanagan SD, Arrieta AC, Jacobs R, Capparelli E, Prokocimer P. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single oral or intravenous administration of 200 mg tedizolid phosphate in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:628-33. doi:10.1097/INF.0000000000001096 pmid:26910588.
- 48 Prokocimer P, Bien P, Surber J, et al. Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population pharmacokinetics, and efficacy of oral tedizolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:583-92. doi:10.1128/AAC.00076-10 pmid:21115795.
- 49 Flanagan S, Minassian SL, Morris D, et al. Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:6471-6. doi:10.1128/AAC.03431-14 pmid:25136024.
- 50 Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA* 2013;309:559-69. doi:10.1001/jama.2013.241 pmid:23403680.
- 51 Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:696-705. doi:10.1016/S1473-3099(14)70737-6 pmid:24909499.
- 52 Flanagan S, McKee EE, Das D, et al. Nonclinical and pharmacokinetic assessments to evaluate the potential of tedizolid and linezolid to affect mitochondrial function. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:178-85. doi:10.1128/AAC.03684-14 pmid:25331703.
- 53 Flanagan S, Bartizal K, Minassian SL, Fang E, Prokocimer P. In vitro, in vivo, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3060-6. doi:10.1128/AAC.00431-13 pmid:23612197.
- 54 *ClinicalTrials.gov*. Tedizolid tissue penetration in diabetic patients with wound infections and healthy volunteers via in vivo microdialysis. 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02620787>.
- 55 *ClinicalTrials.gov*. Study of tedizolid phosphate in adolescents with complicated skin and soft tissue infections (cSSTI) (MK-1986-012). 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02276482>.
- 56 Scangarella-Oman NE, Shawar RM, Bouchillon S, Hoban D. Microbiological profile of a new topical antibacterial: retapamulin ointment 1%. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:269-79. doi:10.1586/eri.09.7 pmid:19344241.
- 57 Rittenhouse S, Biswas S, Broskey J, et al. Selection of retapamulin, a novel pleuromutilin for topical use. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3882-5. doi:10.1128/AAC.00178-06 pmid:17065625.
- 58 Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Ross JE. Activity of retapamulin (SB-275833), a novel pleuromutilin, against selected resistant gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2583-6. doi:10.1128/AAC.01432-05 pmid:16801451.
- 59 Woodford N, Afzal-Shah M, Warner M, Livermore DM. In vitro activity of retapamulin against *Staphylococcus aureus* isolates resistant to fusidic acid and mupirocin. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:766-8. doi:10.1093/jac/dkn266 pmid:18567573.
- 60 McNeil JC, Hulten KG, Kaplan SL, Mason EO. Decreased susceptibilities to Retapamulin, Mupirocin, and Chlorhexidine among *Staphylococcus aureus* isolates causing skin and soft tissue infections in otherwise healthy children. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2878-83. doi:10.1128/AAC.02707-13 pmid:24614375.
- 61 Kosowska-Shick K, Clark C, Credito K, et al. Single- and multistep resistance selection studies on the activity of retapamulin compared to other agents against

62 Gentry DR, Rittenhouse SF, McCloskey L, Holmes DJ. Stepwise exposure of *Staphylococcus aureus* to pleuromutilins is associated with stepwise acquisition of mutations in *rpIc* and minimally affects susceptibility to retapamulin. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2048-52. doi:10.1128/AAC.01066-06 pmid:17404009.

63 Altabax® (retapamulin) [package insert]. GlaxoSmithKline, 2007.

64 Koning S, van der Wouden JC, Chosidow O, et al. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1077-82. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08485.x pmid:18341664.

65 Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, et al. TOC100224 Study Team. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment, 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. *Dermatology* 2007;215:331-40. doi:10.1159/000107776 pmid:17911992.

66 Vingsbo Lundberg C, Frimodt-Møller N. Efficacy of topical and systemic antibiotic treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a murine superficial skin wound infection model. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:272-5. doi:10.1016/j.ijantimicag.2013.05.008 pmid:23837927.

67 ClinicalTrials.gov. Retapamulin for reducing MRSA nasal carriage. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461668>.

68 Yamakawa T, Mitsuyama J, Hayashi K. In vitro and in vivo antibacterial activity of T-3912, a novel non-fluorinated topical quinolone. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:455-65. doi:10.1093/jac/49.3.455 pmid:11864945.

69 López Y, Tato M, Espinal P, et al. In vitro activity of Ozenoxacin against quinolone-susceptible and quinolone-resistant gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6389-92. doi:10.1128/AAC.01509-13 pmid:24080666.

70 Gropper S, Cepero AL, Santos B, Kruger D. Systemic bioavailability and safety of twice-daily topical ozenoxacin 1% cream in adults and children with impetigo. *Future Microbiol* 2014;9(Suppl):S33-40. doi:10.2217/fmb.14.85 pmid:25209523.

71 Gropper S, Albareda N, Santos B, Febraro S. Skin tissue exposure of once- versus twice-daily topical ozenoxacin 2% cream: a Phase I study in healthy volunteers. *Future Microbiol* 2014;9(Suppl):S17-22. doi:10.2217/fmb.14.83 pmid:25209520.

72 Kanayama S, Ikeda F, Okamoto K, et al. In vitro antimicrobial activity of ozenoxacin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* and *Streptococcus pyogenes* isolated from clinical cutaneous specimens in Japan. *J Infect Chemother* 2016;22:720-3. doi:10.1016/j.jiac.2016.03.006 pmid:27091753.

73 Gropper S, Albareda N, Chelius K, et al. Ozenoxacin in Impetigo Trial Investigators Group. Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial. *Future Microbiol* 2014;9:1013-23. doi:10.2217/fmb.14.78 pmid:25340832.

74 Morgan A, Cofer C, Stevens DL. Iclaprim: a novel dihydrofolate reductase inhibitor for skin and soft tissue infections. *Future Microbiol* 2009;4:131-44. doi:10.2217/17460913.4.2.131 pmid:19257839.

75 ClinicalTrials.gov. Phase 3 study to evaluate safety and efficacy of iclaprim versus vancomycin for ABSSSI: REVIVE-1 (REVIVE-1). 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600611>.

76 ClinicalTrials.gov. Phase 3 study to evaluate safety and efficacy of iclaprim versus vancomycin for ABSSSI: REVIVE-2 (REVIVE-2). 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02607618>.

77 Mensa B, Howell GL, Scott R, DeGrado WF. Comparative mechanistic studies of brilacidin, daptomycin, and the antimicrobial peptide LL16. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5136-45. doi:10.1128/AAC.02955-14 pmid:24936592.

78 Jorgensen D, Scott R, O'Riordan W, Tack K. A randomized, double-blind study comparing single-dose and short-course brilacidin to daptomycin in the treatment of acute bacterial skin & skin structure infections (ABSSSI) [abstract 2969]. ECCMID, Copenhagen, Denmark, Apr 25-28 2015.

79 Cellceutix. Product pipeline. 2016. <http://cellceutix.com/pipeline/#sthash.PRtOfp0B.dpbs>.

80 Nilius AM, Shen LL, Hensley-Rudloff D, et al. In vitro antibacterial potency and spectrum of ABT-492, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3260-9. doi:10.1128/AAC.47.10.3260-3269.2003 pmid:14506039.

81 Remy JM, Tow-Keogh CA, McConnell TS, Dalton JM, Devito JA. Activity of delafloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: resistance selection and characterization. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2814-20. doi:10.1093/jac/dks307 pmid:22875850.

82 Lemaire S, Tulkens PM, Van Bambeke F. Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram-positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:649-58. doi:10.1128/AAC.01201-10 pmid:21135179.

83 Van Bambeke F. Delafloxacin, a non-zwitterionic fluoroquinolone in Phase III of clinical development: evaluation of its pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy. *Future Microbiol* 2015;10:1111-23. doi:10.2217/fmb.15.39 pmid:26119479.

84 Hoover R, Hunt T, Benedict M, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Properties of Intravenous Delafloxacin After Single and Multiple Doses in Healthy Volunteers. *Clin Ther* 2016;38:53-65. doi:10.1016/j.clinthera.2015.11.019 pmid:26718605.

85 Hoover R, Hunt T, Benedict M, et al. Single and Multiple Ascending-dose Studies of Oral Delafloxacin: Effects of Food, Sex, and Age. *Clin Ther* 2016;38:39-52. doi:10.1016/j.clinthera.2015.10.016 pmid:26581327.

- 86 McEwen A, Lawrence L, Hoover R, et al. Disposition, metabolism and mass balance of delafloxacin in healthy human volunteers following intravenous administration. *Xenobiotica* 2015;45:1054-62. doi:10.3109/00498254.2015.1042946 pmid:25986539.
- 87 Litwin JS, Benedict MS, Thorn MD, Lawrence LE, Cammarata SK, Sun E. A thorough QT study to evaluate the effects of therapeutic and supratherapeutic doses of delafloxacin on cardiac repolarization. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3469-73. doi:10.1128/AAC.04813-14 pmid:25845864
- 88 O'Riordan W, Mehra P, Manos P, Kingsley J, Lawrence L, Cammarata S. A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections. *Int J Infect Dis* 2015;30:67-73. doi:10.1016/j.ijid.2014.10.009 pmid:25448332.
- 89 Kingsley J, Mehra P, Lawrence LE, et al. A randomized, double-blind, Phase 2 study to evaluate subjective and objective outcomes in patients with acute bacterial skin and skin structure infections treated with delafloxacin, linezolid or vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:821-9. doi:10.1093/jac/dkv411 pmid:26679243.
- 90 ClinicalTrials.gov. Delafloxacin versus vancomycin and aztreonam for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. 2015 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01811732>.
- 91 ClinicalTrials.gov. Delafloxacin vs vancomycin and aztreonam for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984684>.
- 92 Farrell DJ, Liverman LC, Biedenbach DJ, Jones R. JNJ-Q2: a new fluoroquinolone with potent in vitro activity against staphylococcus aureus, including methicillin- and fluoroquinolone-resistant strains [abstract]. IDSA, Vancouver, Canada, Oct 21-24 2010.
- 93 Farrell DJ, Turner LL, Castanheira M, Jones RN. Activity of JNJ-Q2 against *Staphylococcus aureus* isolated from patients with acute bacterial skin and skin-structure infection obtained during a Phase 2 clinical trial. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:73-4. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.05.031 pmid:22819242.
- 94 Davenport JM, Covington P, Gotfried M, et al. Summary of Pharmacokinetics and Tissue Distribution of a Broad-Spectrum Fluoroquinolone, JNJ-Q2. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2012;1:121-30. doi:10.1177/2160763X12454714 pmid:27121454.
- 95 Covington P, Davenport JM, Andrae D, et al. Randomized, double-blind, phase II, multicenter study evaluating the safety/tolerability and efficacy of JNJ-Q2, a novel fluoroquinolone, compared with linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5790-7. doi:10.1128/AAC.05044-11 pmid:21947389.
- 96 Corey GR, Stryjewski ME. New rules for clinical trials of patients with acute bacterial skin and skin-structure infections: do not let the perfect be the enemy of the good. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 7):S469-76. doi:10.1093/cid/cir162 pmid:21546623.
- 97 Draper MP, Weir S, Macone A, et al. Mechanism of action of the novel aminomethylcycline antibiotic omadacycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1279-83. doi:10.1128/AAC.01066-13 pmid:24041885.
- 98 Macone AB, Caruso BK, Leahy RG, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1127-35. doi:10.1128/AAC.01242-13 pmid:24295985.
- 99 Noel GJ, Draper MP, Hait H, Tanaka SK, Arbeit RD. A randomized, evaluator-blind, phase 2 study comparing the safety and efficacy of omadacycline to those of linezolid for treatment of complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5650-4. doi:10.1128/AAC.00948-12 pmid:22908151.
- 100 ClinicalTrials.gov. Omadacycline versus linezolid for the treatment of ABSSSI (EudraCT #2013-003644-23). 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02378480>.
- 101 Reffert JL, Smith WJ. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. *Pharmacotherapy* 2014;34:845-57. doi:10.1002/phar.1434 pmid:24782335.
- 102 Thompson MK, Keithly ME, Goodman MC, et al. Structure and function of the genomically encoded fosfomycin resistance enzyme, FosB, from *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry* 2014;53:755-65. doi:10.1021/bi4015852 pmid:24447055.
- 103 Fomicyt [summary of product characteristics]. Nordic Pharma UK Ltd, 2014.
- 104 Xu-hong Y, Falagas ME, Dong W, Karageorgopoulos DE, De-feng L, Rui W. In vitro activity of fosfomycin in combination with linezolid against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot (Tokyo)* 2014;67:369-71. doi:10.1038/ja.2014.5 pmid:24517925.
- 105 Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:574-8. doi:10.1093/jac/dkp230 pmid:19578081.
- 106 Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:506-15. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.08.013 pmid:19828298.107 Dauner DG, Nelson RE, Taketa DC. Ceftobiprole: A novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:983-93. doi:10.2146/ajhp090285 pmid:20516468.
- 108 Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:647-55. doi:10.1086/526527 pmid:18225981.
- 109 Basilea Pharmaceutica. Ceftobiprole. 2016. <http://www.basilea.com/Portfolio/Ceftobiprole/>.
- 110 Noel GJ, Strauss RS, Amsler K, Heep M, Pypstra R, Solomkin JS. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin

structure infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:37-44. doi:10.1128/AAC.00551-07 pmid:17954698.

111 Health Canada. Regulatory decision summary: Zevtera. 2015. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/rds-sdr/drug-med/rds_sdr_zevtera_178459-eng.php.

112 Paukner S, Sader HS, Ivezic-Schoenfeld Z, Jones RN. Antimicrobial activity of the pleuromutilin antibiotic BC-3781 against bacterial pathogens isolated in the SENTRY antimicrobial surveillance program in 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:4489-95. doi:10.1128/AAC.00358-13 pmid:23836172.

113 Prince WT, Ivezic-Schoenfeld Z, Lell C, et al. Phase II clinical study of BC-3781, a pleuromutilin antibiotic, in treatment of patients with acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2087-94. doi:10.1128/AAC.02106-12 pmid:23422913.

114 Iovino SM, Krantz KD, Blanco DM, et al. NVC-422 topical gel for the treatment of impetigo. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4:587-95. pmid:21904634.

115 NovaBay Pharmaceuticals. Aganocides. 2016. <http://novabay.com/technology/aganocides>.

116 Talan DA, Lovecchio F, Abrahamian FM, et al. A randomized trial of clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated wound infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:1505-13. doi:10.1093/cid/ciw177 pmid:27025829.

117 Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med* 2016;374:823-32. doi:10.1056/NEJMoa1507476 pmid:26962903.

