

Nuevos antibióticos

New antibiotics

CARLOS ANDRÉS RODRÍGUEZ • MEDELLÍN

Resumen

Objetivo: revisar los principales aspectos farmacológicos y aplicaciones clínicas de los antibióticos aprobados en los últimos cinco años, y las características generales de los que están en investigación avanzada.

Fuente de los datos: se consultaron los reportes de nuevos medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration de Estados Unidos. La búsqueda de los artículos se realizó en la base de datos MEDLINE (1990-2002) y los resúmenes de la Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1997-2002).

Selección de los estudios: se seleccionaron los antibióticos aprobados por la FDA desde 1998 hasta 2002, y los que se encuentran en fases II o III de investigación. Se encontraron 115 referencias con información pertinente sobre farmacología, microbiología y aplicaciones clínicas.

Extracción de los datos: las referencias fueron clasificadas por tipo (resúmenes, investigaciones básicas o clínicas, actualizaciones), luego se procedió a su recopilación y análisis, y se elaboró la revisión.

Síntesis de los datos y conclusiones: entre los nuevos antibióticos se encuentran el linezolid y la quinupristina-dalfopristina, efectivos contra microorganismos Gram positivos multirresistentes. También fueron aprobadas tres nuevas quinolonas (trovafloxacin, gatifloxacin y moxifloxacin), un carbapenem de larga vida media (ertapenem) y dos cefalosporinas orales de tercera generación (cefdinir y cefditoren), con diferencias de espectro y administración con respecto a los agentes tradicionales. En investigación se encuentran otras quinolonas, ketólidos, glicopéptidos, lipopéptidos, everninomicinas y gliciliclinas, dirigidos principalmente contra bacterias Gram positivas; y péptidos antimicrobianos naturales, cuyo espectro incluye también Gram negativos. (*Acta Med Colomb* 2003; 28: 87-96)

Palabras clave: antibióticos, oxazolidinonas, virginiamicina, quinolonas, carbapenems, cefalosporinas, drogas en investigación.

Abstract

Aim: to review the major pharmacological characteristics and therapeutic uses of antibiotics approved in the last five years, and the general features of those in advanced clinical trials.

Data sources: new drug approvals by the United States Food and Drug Administration were checked, and the article search was done using MEDLINE database (1990-2002) and the abstracts from the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1997-2002).

Article selection: FDA-approved antibiotics from 1998 to 2002, and those currently in phase II or III clinical trials, were chosen. 115 pertinent references about pharmacology, microbiology and clinical trials were found.

Data extraction: references were classified by type (abstract, basic or clinical research paper, update), compiled, analyzed, and then the review was prepared.

Data synthesis and conclusions: among the new antibiotics are linezolid and quinupristin-dalfopristin, active against multidrug-resistant Gram positive cocci. There are also three new quinolones (trovafloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin), a long-half-life carbapenem (ertapenem), and two oral third-generation cephalosporins (cefdinir and cefditoren), with spectrum and adminis-

Recibido 16/12/02. Aceptado: 20/03/03
Dr. Carlos Andrés Rodríguez Jaramillo:
Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas, GRIPE. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín

Correspondencia: Dr. Carlos Andrés Rodríguez Jaramillo, Carrera 51D #62-29 Of. 319, Medellín,
Tel: 5106046, Fax: 5106021,
e-mail: andreios@yahoo.com

tration differences in comparison with traditional agents. In clinical trials there are more quinolones, ketolides, glycopeptides, lipopeptides, everninomycins, and glycylicylines, directed mainly against Gram positive bacteria; and natural antimicrobial peptides, also effective against Gram negative ones. (*Acta Med Colomb* 2003; 28: 87-96)

Key words: antibiotics, oxazolidinones, virginiamycin, quinolones, carbapenems, cephalosporins, investigational drugs.

Introducción

Los antibióticos son medicamentos de gran importancia en la práctica clínica, han permitido salvar millones de vidas desde su primera aplicación a mediados del siglo XX, y hoy en día están entre los fármacos de mayor prescripción en el mundo. Infortunadamente, su uso extenso e inapropiado ha llevado a la aparición de patógenos resistentes (1), y los países de América Latina no son ajenos a este problema (2).

El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (y por ende a todos los betalactámicos) es un hallazgo común en los hospitales de tercer nivel de la región, con una frecuencia que va del 30 al 50% de los aislamientos (3). Además, ya se han reportado cepas con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA, por vancomycin-intermediate *S. aureus*) en Brasil (4).

Con respecto al neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) resistente a la penicilina, un estudio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1998 encontró un 16.7% de aislamientos con resistencia intermedia, y un 8.2% con resistencia de alto grado (5). Como factor agravante, las cepas resistentes a penicilina son resistentes con frecuencia a los macrólidos, tetraciclinas, trimetoprim-sulfametoxazol, cloramfenicol y aminoglicósidos (6).

Los enterococos (*Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*) resistentes a vancomicina y teicoplanina son un serio problema clínico por las limitadas alternativas terapéuticas (7). Un estudio reciente en varios hospitales colombianos reportó resistencia a los glicopéptidos en el 10.8% de los aislamientos (8).

Finalmente, los bacilos Gram negativos (en especial, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*), importantes patógenos nosocomiales, muestran altos niveles de resistencia a los betalactámicos (en particular a las cefalosporinas de tercera generación), aminoglicósidos y quinolonas (9, 10).

Frente al problema de la resistencia, generador de una alta morbimortalidad y mayores costos de tratamiento, se ha propuesto adoptar medidas de control de infecciones (lavado de las manos, clasificación y aislamiento de pacientes, etc.) y utilizar los antibióticos de una manera más cuidadosa y racional (11, 12). Desde el punto de vista farmacológico existen varias alternativas: inhibir los mecanismos de resistencia, modificar las drogas existentes, o desarrollar agentes dirigidos a nuevos blancos moleculares, cuya identificación está siendo acelerada enormemente por los avances en la secuenciación y análisis del genoma de numerosos procariontes (13).

Además de la resistencia, otros factores, como los altos costos de la terapia intravenosa hospitalaria (que hacen deseable desarrollar agentes orales con eficacia similar), la necesidad de mejorar la adherencia con esquemas de tratamiento más cómodos, y el requerimiento de alternativas seguras para tratar pacientes con alergia o intolerancia a los fármacos tradicionales, también han estimulado la búsqueda de nuevos antibióticos (14).

Material y métodos

Se seleccionaron los antibióticos aprobados para uso clínico por la *Food and Drug Administration (FDA)* de los Estados Unidos desde 1998 hasta el 2002, y los que actualmente se encuentran en estudios clínicos de investigación fase II o III. Se realizó una búsqueda de artículos sobre farmacología, actividad antibacteriana y estudios clínicos de cada uno de los antibióticos seleccionados utilizando la base de datos MEDLINE en el período 1990-2002 y los resúmenes de la *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, del período 1997-2002. Se encontraron 115 artículos pertinentes y se clasificaron según su tipo en resúmenes, artículos originales de investigación básica o clínica, y actualizaciones. Se procedió luego a compilar y analizar toda la información, dando especial importancia al mecanismo de acción, espectro antimicrobiano, efectos adversos, experiencia clínica e implicaciones terapéuticas. Finalmente se redactó el texto de la revisión, las conclusiones y el resumen.

Antibióticos aprobados para uso clínico (Tabla 1)

A. Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas son un nuevo grupo de agentes antibacterianos sintéticos con un mecanismo de acción único y sin resistencia cruzada con otros antibióticos. De este grupo, el linezolid ha sido aprobado recientemente para uso clínico (15-17).

1. Linezolid

• **Mecanismo de acción:** es un inhibidor de la fase temprana de la síntesis proteica (Figura 1), que se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y evita la formación del complejo de iniciación (RNA de transferencia iniciador, RNA mensajero y subunidad ribosomal). Su actividad es principalmente bacteriostática (18, 19).

• **Espectro:** el linezolid es efectivo contra *S. aureus* y *S. epidermidis*, incluyendo cepas resistentes a penicilina,

Tabla 1. Antibióticos aprobados para uso clínico desde 1998.

Oxazolidinonas	• Linezolid
Estreptograminas	• Quinupristina-dalfopristina
Quinolonas	• Trovafloxacin • Gatifloxacin • Moxifloxacin
Carbapenems	• Ertapenem
Cefalosporinas	• Cefdinir • Cefditoren

metilina o ciprofloxacina (20,21). Es eficaz contra el *S. pneumoniae*, independiente de su resistencia a penicilina, cefalosporinas, macrólidos y quinolonas (22,23); y contra enterococos (*E. faecium* y *E. faecalis*), incluyendo aquellos resistentes a la vancomicina (24). Además, es activo *in vitro* contra *Clostridium* spp, *Bacteroides* spp, *Bacillus* spp, *Corynebacterium* spp, y *Mycobacterium tuberculosis* (25), pero carece de actividad contra la mayoría de patógenos Gram negativos (26).

• **Vía de administración y dosis:** el linezolid puede administrarse por vía oral e intravenosa. Tiene una biodisponibilidad cercana al 100% y la dosis usual es de 400 a 600 mg cada 12 horas, según la severidad de la infección (27).

• **Efectos adversos:** es un medicamento muy bien tolerado, los efectos más frecuentes son las molestias gastro-

intestinales, consistentes en náuseas, diarrea, o cambios en la coloración de la lengua. Otros efectos reportados son trombocitopenia y reacciones cutáneas (28).

• **Usos clínicos:** se han llevado a cabo varios estudios comparativos para evaluar la eficacia del linezolid en diversas situaciones clínicas. En neumonía nosocomial, el linezolid alcanzó un éxito clínico y microbiológico equivalente al de la vancomicina (29). En infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, se obtuvo un resultado similar con linezolid y oxacilina (30), y en pacientes con infecciones confirmadas o sospechadas por *S. aureus* metilino-resistente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre linezolid y vancomicina (31). En un estudio realizado en pacientes con infecciones por bacterias Gram positivas no tratables de otra manera por resistencia o intolerancia (la mayoría por *E. faecium* resistente a vancomicina, seguido por *S. aureus* resistente a metilina), se obtuvo un porcentaje de curación clínica y bacteriológica del 75% (32).

B. Estreptograminas

Son compuestos naturales pertenecientes a la familia MLS (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas). Algunos de ellos, como la pristinamicina y la virginamicina se han utilizado en Francia por más de 20 años para el tratamiento de infecciones estafilocócicas; sin embargo, su escasa solubilidad limita el uso a formulaciones tópicas y orales (33).

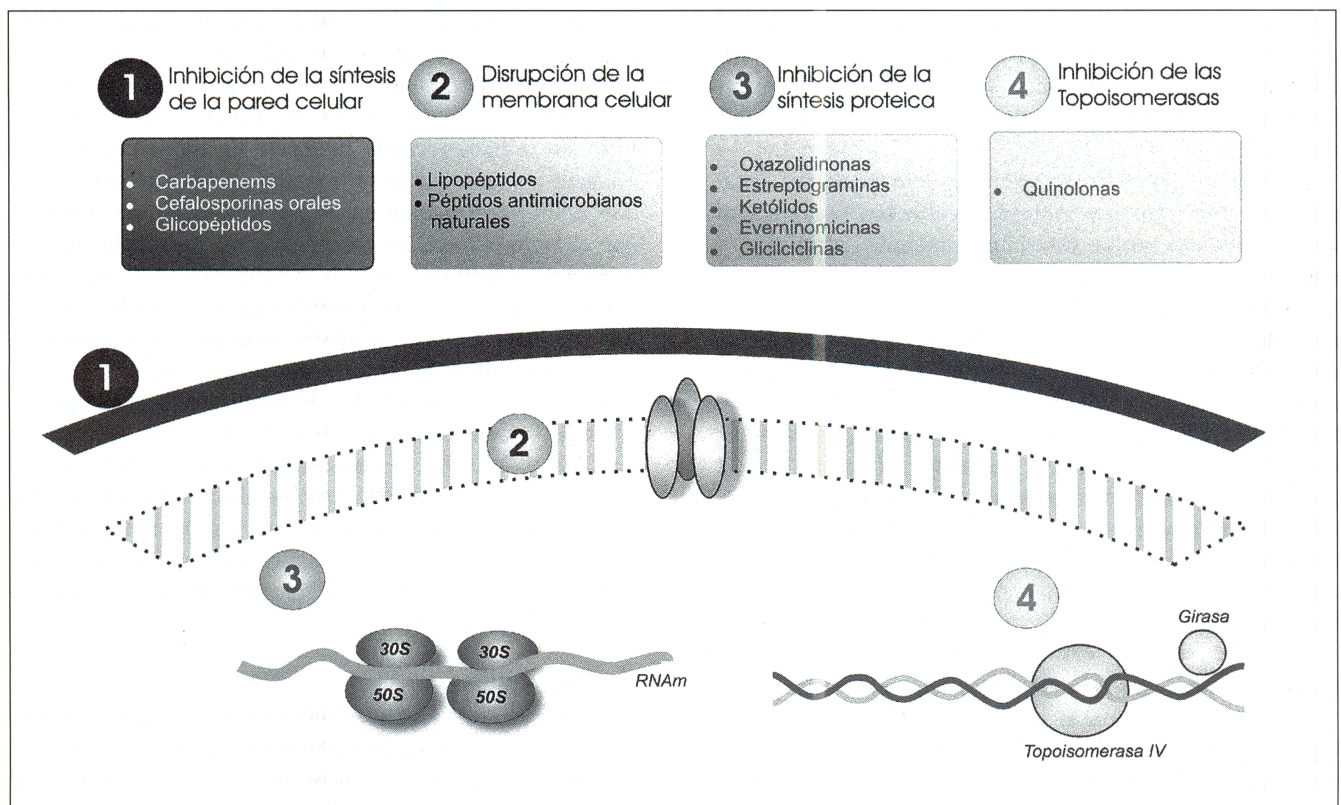


Figura 1. Mecanismo de acción de los nuevos antibióticos

1. *Quinupristina-dalfopristina*

La quinupristina (estreptogramina B) y la dalfopristina (estreptogramina A) son los primeros derivados semisintéticos de la pristinamicina apropiados para uso intravenoso, ambos compuestos actúan de manera sinérgica, y se administran combinados en una proporción peso a peso de 30 partes de quinupristina por 70 partes de dalfopristina.

• **Mecanismo de acción:** bloquean la síntesis proteica (Figura 1) uniéndose irreversiblemente a diferentes sitios de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. La quinupristina inhibe la elongación de la cadena peptídica, y la dalfopristina la peptidil-transferasa. Tiene actividad bactericida o bacteriostática dependiendo del género, la especie o la cepa bacterianas (34, 35).

• **Espectro:** la combinación quinupristina/dalfopristina tiene buena actividad contra cocos Gram positivos como *S. aureus*, incluyendo cepas meticilino resistentes y con susceptibilidad intermedia a glicopéptidos; *E. faecium*, independientemente de su resistencia a vancomicina; y *S. pneumoniae* resistente a penicilina o macrólidos (36,37). Sin embargo, carece de actividad significativa contra *E. faecalis*.

También es eficaz contra patógenos respiratorios Gram negativos como *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* (38) y contra *Mycoplasma pneumoniae* (39).

• **Vía de administración y dosis:** la quinupristina/dalfopristina se administra por vía intravenosa, en una dosis de 7.5 mg/kg cada 8 a 12 horas. Su vía de eliminación es principalmente biliar, y es un inhibidor del citocromo P450, por lo que aumenta de manera significativa los niveles plasmáticos de la ciclosporina, la nifedipina y el midazolam. (40,41)

• **Efectos adversos:** son generalmente leves o moderados. Los más comunes incluyen problemas relacionados con la infusión (dolor y flebitis), mialgias, artralgias, y náuseas (42, 43).

• **Usos clínicos:** diversos estudios clínicos comparativos mostraron la equivalencia de la quinupristina/dalfopristina con la vancomicina en el tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (infecciones de piel y tejidos blandos, sepsis, y neumonía), con un 70% en promedio de éxito (42,43). En estudios de pacientes infectados con *E. faecium* resistente a vancomicina (infecciones intraabdominales, bacteriemia de origen desconocido, e infecciones del tracto urinario principalmente), la quinupristina/dalfopristina alcanzó en promedio un 70% de erradicación bacteriológica (44).

C. Quinolonas

Las quinolonas son el grupo de antibióticos de más rápido desarrollo en la última década. Los avances en el conocimiento de las relaciones entre la estructura química y los efectos antibacterianos, las características farmacocinéticas y el perfil de toxicidad, han permitido diseñar com-

puestos más efectivos, con un espectro más amplio, y mejores esquemas terapéuticos (45).

• **Mecanismo de acción:** las quinolonas son antibióticos bactericidas, inhibidores de la DNA girasa (topoisomerasa II), responsable del superenrollamiento negativo del DNA, y de la topoisomerasa IV, enzima encargada de la segregación cromosómica en el momento de la replicación celular (Figura 1). En general, en las bacterias Gram negativas la girasa es el blanco primario, y la topoisomerasa IV el blanco secundario. Lo opuesto ocurre con las bacterias Gram positivas (46-48).

• **Espectro:** los nuevos compuestos se caracterizan por conservar en términos generales el espectro de las primeras fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina) contra cocos y bacilos aerobios Gram negativos, y adicionalmente por tener mejor acción contra cocos Gram positivos (en especial *S. pneumoniae*, independientemente de su resistencia a penicilina) y bacterias anaerobias (49,50).

7. *Trovafloxacina*

Está disponible para uso oral e intravenoso, y la dosis varía de 100 a 300 mg una vez al día. Diversos estudios clínicos han mostrado su eficacia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (51), neumonía nosocomial (52), enfermedad gonocócica no complicada (53), e infecciones intraabdominales complicadas. En este último caso, la trovafloxacina fue equivalente a la combinación imipenem/amoxicilina-ácido clavulánico (54). Además, por su liposolubilidad, alta penetración al líquido cefalorraquídeo, y excelente actividad contra los patógenos meníngeos más comunes, la trovafloxacina es un agente potencial para el tratamiento de la meningitis bacteriana (55); un estudio reciente realizado en niños comparó la eficacia y seguridad de la trovafloxacina y la ceftriaxona con o sin vancomicina en esta enfermedad, encontrando que el éxito clínico, las complicaciones y secuelas fueron similares en ambos grupos. Notablemente, sólo uno de los 108 niños que recibieron trovafloxacina desarrolló anomalías articulares en los seis meses posteriores al tratamiento, frente a tres niños del grupo comparativo (56).

Desde la introducción de este antibiótico se han reportado más de un centenar de casos de toxicidad hepática, y para mayo de 1999, 14 casos de falla hepática fulminante. Por ello se ha restringido la distribución de la trovafloxacina a centros hospitalarios, y su uso está reservado a pacientes con infecciones graves que pongan en peligro la vida o una extremidad, para las cuales no haya otro agente terapéutico más seguro (57).

2. *Gatifloxacina*

Esta quinolona está disponible para administración oral e intravenosa, en dosis de 400 mg una vez al día. En varios estudios clínicos para evaluar su eficacia en neumonía adquirida en la comunidad, el porcentaje de curación clínica alcanzado con gatifloxacina fue del 96% en promedio,

similar al de la claritromicina (93%), y al de la ceftriaxona con o sin eritromicina (91%) (58, 59). Otros estudios mostraron una eficacia superior a la del cefuroxime axetil en exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (89 vs 77%) (60), y la equivalencia con claritromicina en sinusitis maxilar aguda (61), con ciprofloxacina en infección urinaria complicada (62), con ofloxacina en infección gonocócica no complicada (63), y con levofloxacina en infecciones de piel y tejidos blandos (64). Los efectos adversos más comunes encontrados en los estudios clínicos con gatifloxacina fueron náuseas, diarrea y cefalea (65).

3. Moxifloxacina

También está disponible para administración oral e intravenosa, y la dosis usual es de 400 mg una vez al día. Los estudios clínicos realizados demuestran su eficacia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, con un éxito clínico similar al alcanzado con amoxicilina y claritromicina (66, 67). Además, es comparable a cefuroxime axetil en sinusitis maxilar aguda (68), y a claritromicina en exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica (69). Por su eficacia *in vitro* contra estafilococos y estreptococos, tiene uso potencial en infecciones de piel y tejidos blandos.

Los efectos secundarios más frecuentemente reportados fueron náuseas, diarrea, mareos y cefalea (70).

D. Carbapenems

Los carbapenems son los antibióticos betalactámicos de más amplio espectro, y los más resistentes a la hidrólisis por la mayoría de las betalactamasas (con excepción de las metalo-betalactamasas). El imipenem tiene excelente actividad contra cocos Gram positivos (excluyendo *S. aureus* meticilino-resistente, y *E. faecium*), enterobacterias y otros bacilos Gram negativos (como *P. aeruginosa*) y anaerobios. Su corta vida media hace necesario administrarlo cada seis horas. El meropenem tiene un espectro similar, con la salvedad de que es efectivo contra algunas cepas de *P. aeruginosa* resistentes a imipenem, y posee menor actividad contra los cocos Gram positivos; debe administrarse cada ocho horas (71). Un nuevo compuesto con diferencias de espectro y características farmacocinéticas, el ertapenem, ha sido aprobado recientemente para uso clínico.

I. Ertapenem

• **Mecanismo de acción:** es un antibiótico bactericida que inhibe la síntesis de la pared celular (Figura 1) uniéndose preferiblemente a las proteínas ligadoras de penicilina (PBP) 2 y 3 (72).

• **Espectro:** tiene un amplio espectro de actividad que abarca bacterias Gram positivas, Gram negativas y anaerobias. Comparado con el imipenem, es menos potente frente a cocos Gram positivos pero tiene una actividad superior contra las enterobacterias, especialmente *E. coli* y *Klebsiella* spp, incluyendo cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido. A diferencia del imipenem

y el meropenem su actividad contra *P. aeruginosa* es limitada. No es eficaz frente a *S. aureus* meticilino-resistente, *Enterococcus* spp y *Acinetobacter* spp. (73-75).

• **Vía de administración y dosis:** el ertapenem se utiliza por vía intravenosa o intramuscular, y por su vida media más prolongada la dosis es de 1 gramo una vez al día.

• **Efectos adversos:** los estudios clínicos reportaron efectos adversos similares a los de otros betalactámicos, siendo diarrea y náuseas los más comunes (76). La frecuencia de convulsiones fue similar a la del meropenem (0.5%).

• **Usos clínicos:** el ertapenem ha sido aprobado para el tratamiento de infecciones complicadas intraabdominales, genitourinarias, de piel y tejidos blandos, pélvicas y para neumonía adquirida en la comunidad, causadas por microorganismos susceptibles.

Al presente se han publicado dos estudios clínicos utilizando ertapenem, uno de ellos en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad (principalmente por *S. pneumoniae*) comparado con ceftriaxona, encontrando una respuesta clínica favorable similar con ambos tratamientos (92.3% vs. 90.1% respectivamente) (76). El otro fue realizado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos comparando ertapenem y piperacilina-tazobactam, observándose un porcentaje de curación equivalente en los dos grupos (82.4% vs. 84.4% respectivamente) (77).

E. Cefalosporinas orales

Al igual que los demás antibióticos betalactámicos, son bactericidas e inhiben la síntesis de la pared celular (Figura 1). Las cefalosporinas orales de segunda y tercera generación se han desarrollado con el fin de llenar algunos vacíos de los agentes tradicionales y acercarse a un antibiótico de uso ambulatorio, con un espectro óptimo (que incluya el *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *Streptococcus pyogenes*), excelente absorción, buena penetración a los sitios de infección, larga vida media, pocos efectos adversos, conveniencia para el paciente, y alta palatabilidad (para el uso pediátrico).

En la última década han aparecido varios compuestos como el cefprozil, el cefuroxime, el loracarbef, el Cefpodoxime, el Cefixime y el ceftibutén, cada uno de ellos con algunas desventajas: el cefprozil tiene poca actividad *in vitro* contra *M. catarrhalis* y *H. influenzae*. El cefuroxime está limitado por su pobre palatabilidad. El loracarbef es escasamente activo contra *H. influenzae* y su biodisponibilidad se afecta con los alimentos. El Cefpodoxime es poco activo contra *S. aureus* y su palatabilidad es baja. El Cefixime carece de actividad contra *S. aureus*, su acción frente a *S. pneumoniae* es muy modesta, y tiene alto riesgo de producir diarrea asociada a antibióticos. El ceftibutén tiene inconvenientes similares al Cefixime con excepción de la diarrea (78, 79).

Recientemente se han desarrollado dos nuevas cefalosporinas orales de tercera generación cuya principal

ventaja frente a las anteriores es una mayor actividad contra los cocos aerobios Gram positivos: el cefdinir y el cefditoren.

1. Cefdinir

Tiene excelente actividad contra *S. aureus* (sensible a meticilina) y un cubrimiento de Gram negativos (especialmente de la familia *Enterobacteriaceae*, como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Yersinia* spp) similar al del Cefixime (80).

La dosis usual es 300 mg cada 12 horas o 600 mg cada 24 horas. Es eficaz en el tratamiento de la faringitis por estreptococo del grupo A (por cinco a diez días), con un resultado clínico y microbiológico superior al que se obtiene con diez días de penicilina V, y la ventaja de una mayor adherencia (81, 82). También se ha establecido su eficacia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, las exacerbaciones de la bronquitis crónica, la sinusitis maxilar aguda y la otitis media aguda (83-86), y en las infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos por *S. pyogenes* y *S. aureus* (87, 88). Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron diarrea y brotes cutáneos de carácter leve a moderado.

2. Cefditoren

Las pruebas *in vitro* muestran una eficacia similar a la del Cefixime contra *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, muy buena actividad contra *S. pneumoniae* (incluyendo la mayoría de cepas resistentes a penicilina) y una potencia 4 a 128 veces mayor que el Cefixime, la penicilina y el cefaclor contra *S. pyogenes* (89, 90). La dosis es de 200 o 400 mg dos veces al día. Dos estudios en pacientes con exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica mostraron una curación clínica similar a la obtenida con claritromicina y cefuroxime axetil (91, 92). En amigdalofaringitis, el cefditoren alcanzó un éxito clínico y microbiológico superior a la penicilina V potásica (93), y en pacientes con infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos se obtuvo un resultado equivalente con Cefadroxil y con cefuroxime axetil (94, 95). Los efectos adversos fueron por lo general leves y autolimitados, siendo los más comunes diarrea, náuseas y cefalea.

Antibióticos en investigación clínica avanzada (Tabla 2)

A. Quinolonas

Actualmente dos quinolonas se encuentran en estudios clínicos fase III, la sitafloxacin y la gemifloxacin. Se caracterizan por tener una potencia similar a la ciprofloxacina contra la mayoría de Gram negativos, y por ser aún más eficaces que las quinolonas más recientes contra los cocos Gram positivos (incluyendo cepas resistentes a ciprofloxacina y levofloxacina) (96-98).

B. Ketólidos

Los ketólidos representan una nueva clase de antibióticos derivada de los macrólidos, en los que el azúcar (cladinoso)

ha sido sustituida por un grupo ceto. Al igual que éstos inhiben la síntesis proteica (Figura 1) y al compararlos ofrecen dos ventajas: un espectro similar pero con más potencia, y escasa resistencia cruzada. Son altamente efectivos contra los patógenos respiratorios *S. pneumoniae* (independiente de su resistencia a penicilina o macrólidos), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*. También tienen actividad *in vitro* contra bacterias anaerobias (similar al metronidazol, ampicilina-sulbactam y clindamicina), contra micobacterias del complejo *Mycobacterium avium* (MAC), y parásitos como el *Toxoplasma gondii* (99, 100). De este grupo, la telitromicina ha finalizado los estudios clínicos y está pendiente la aprobación definitiva por la FDA, otro compuesto, la cetromicina (ABT-773), se encuentra en fase III de investigación (101, 102).

C. Glicopéptidos

La oritavancina (LY333328) es un nuevo derivado semisintético de la vancomicina, actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular (Figura 1), y es altamente bactericida contra cocos Gram positivos, incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina y con resistencia intermedia a vancomicina, *S. pneumoniae* multirresistente, y *E. faecium* y *E. faecalis* resistentes a vancomicina y teicoplanina. Se encuentra actualmente en fase III de investigación y se espera que esté pronto disponible para uso clínico (103-105).

D. Lipopéptidos

Los lipopéptidos actúan sobre la membrana celular de las bacterias, interfiriendo con el transporte de sustancias a través de ésta (Figura 1). Tienen actividad bactericida contra cocos Gram positivos. Los primeros lipopéptidos fueron abandonados porque producían miositis severas. Un nuevo compuesto menos tóxico, la daptomicina, se encuentra actualmente en fase II de investigación (106, 107).

E. Everninomicinas

La ziracina es un nuevo derivado de la familia de las everninomicinas, compuestos oligosacáridos, producidos por

Tabla 2. Antibióticos en fases avanzadas de investigación.

Quinolonas	<ul style="list-style-type: none"> • Sitafloxacin • Gemifloxacin
Ketólidos	<ul style="list-style-type: none"> • Telitromicina • Cetromicina
Glicopéptidos	<ul style="list-style-type: none"> • Oritavancina
Lipopéptidos	<ul style="list-style-type: none"> • Daptomicina
Everninomicinas	<ul style="list-style-type: none"> • Ziracina
Gliciliclinas	<ul style="list-style-type: none"> • Tigeciclina
Péptidos antimicrobianos naturales	<ul style="list-style-type: none"> • Protegrinas • Indoliclinas • Péptido bactericida inductor de permeabilidad (BPI)

la *Micromonospora carbonacea*, y que actúan sobre la subunidad 50S del ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis proteica (Figura 1). Es muy efectiva contra cocos Gram positivos resistentes a otros antibióticos, y se encuentra en estudios clínicos fase II (108-110).

F. Gliciliclinas

Se derivan de las tetraciclinas, inhiben la síntesis proteica uniéndose a la subunidad ribosomal 30S (Figura 1), tienen un amplio espectro de actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas de importancia clínica, incluyendo cepas resistentes a las tetraciclinas, y a diferencia de éstas son bactericidas. Su actividad contra cocos Gram positivos resistentes a otros antibióticos es excelente. De este grupo, la tigeciclina (GAR-936) se encuentra en estudios fase II (111, 112).

G. Péptidos antimicrobianos naturales

Son péptidos catiónicos, generalmente de 15 a 50 aminoácidos, presentes en todos los organismos, desde las plantas y los insectos hasta los seres humanos, como parte de las defensas inmediatas y no específicas frente a las infecciones. Son activos contra una amplia gama de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos y parásitos. Actúan alterando la estructura y función de la membrana celular (Figura 1), aunque también se postulan blancos intracelulares. Actualmente varios de estos péptidos se encuentran en estudios clínicos fases II o III como tratamientos tópicos: el IB-367 de la familia de las protegrinas (derivadas del cerdo) en mucositis oral, un trastorno asociado a la radio y quimioterapia del cáncer; y en una formulación aerosolizada para infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. La MBI-226, una indolicidina derivada de los neutrófilos bovinos, se está probando para esterilizar los sitios de inserción de catéteres venosos centrales; otras indolicidinas están siendo investigadas como terapia para el acné (113). Las aplicaciones sistémicas han sido limitadas por la inestabilidad de estas moléculas frente a las proteasas del huésped. Hasta ahora se ha probado únicamente el péptido bactericida inductor de permeabilidad (BPI), activo *in vitro* contra bacterias Gram negativas y con capacidad de neutralizar la endotoxina, en niños con meningococemia severa, mostrando una reducción significativa de la morbilidad y una mejoría notoria en el status funcional. (114).

Conclusión

El linezolid y la quinupristina-dalfopristina son una valiosa opción terapéutica en infecciones por enterococos

resistentes a glicopéptidos y en infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina en los cuales la terapia convencional no pueda utilizarse.

La gatifloxacina y moxifloxacina, por su eficacia, amplio espectro antibacteriano, excelentes características farmacocinéticas (que permiten la administración de una sola dosis diaria), y buena tolerancia, son una importante alternativa para el tratamiento de numerosas infecciones del tracto respiratorio (especialmente por *S. pneumoniae*), urinario y de la piel y tejidos blandos. La trovafloxacina, aunque altamente eficaz y todavía disponible, probablemente desaparezca como opción terapéutica por los riesgos que conlleva su utilización.

El ertapenem es efectivo en el tratamiento de infecciones moderadas a severas por enterobacterias y anaerobios. Con un perfil microbiológico y de seguridad similar a los demás carbapenems, su principal ventaja radica en la administración de una sola dosis diaria. Sin embargo, por carecer de actividad contra *P. aeruginosa*, su utilidad en el tratamiento de infecciones nosocomiales y como terapia empírica es muy discutible.

Las nuevas cefalosporinas orales, aunque no se consideran de primera línea para infecciones comunes como otitis media y amigdalofaringitis, son de gran utilidad en áreas con alta prevalencia de resistencia, o en pacientes con reacciones alérgicas a las sulfonamidas o penicilinas (no inmediatas). Además pueden ser medicamentos de elección cuando una terapia más corta o con dosis menos frecuentes es un beneficio significativo desde la perspectiva del paciente o su familia.

Finalmente, un buen número de compuestos promisorios contra microorganismos resistentes, en especial cocos Gram positivos, tanto de nuevos grupos (lipopéptidos, everninomicinas y péptidos antimicrobianos naturales), como derivados de los fármacos existentes (nuevos glicopéptidos y quinolonas, ketólidos, gliciliclinas), están en fases avanzadas de desarrollo.

Para preservar su eficacia y utilidad futuras, los nuevos antibióticos deberán utilizarse siempre de una manera cuidadosa y racional, restringiéndolos a los casos en que sean estrictamente necesarios o en los que ofrezcan una clara ventaja sobre los tratamientos tradicionales (115).

Agradecimientos

A la doctora Ángela Restrepo, de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) por su apoyo y valiosas sugerencias. Al doctor Omar Vesga, coordinador del Grupo Investigador de Problemas en Enfermedades Infecciosas por el apoyo brindado, y al doctor Roberto Jiménez por su colaboración con las gráficas.

Referencias

1. Chambers HF. Antimicrobial agents: General Considerations. In: Hardman JG editor. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 1143-1170
2. Guzmán-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America, the giant is awakening. *Infect Dis Clin North Am* 2000; **14**: 67-81
3. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz F J, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. 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** (Suppl 2): S114-S132

4. Oliveira GA, Dell'Aquila AM, Masiero RL, Levy CE, Gomes MS, Cui L, et al. Isolation in Brazil of nosocomial *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; **22**: 443-448
5. Kertesz DA, Di Fabio JL, de Cunto Brandileone MC, Castañeda E, Echániz-Aviles G, Heitmann I, et al. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: Results of the Pan American Health Organization Surveillance study. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 1355-1361
6. Harwell JJ, Brown RB. The drug-resistant pneumococcus: clinical relevance, therapy, and prevention. *Chest* 2000; **117**: 530-541
7. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. *Clin Infect Dis* 1997; **24**: 545-554
8. Arias CA, Reyes J, Cortés L, Rico CL, Cruz F, Yepes F, et al. Vigilancia de resistencia a antibióticos en estafilococos y enterococos: un estudio multicéntrico en hospitales colombianos. *Infectio* 2002; **6**: 99
9. Kaye KS, Framow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents, epidemiology, molecular mechanisms and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 2000; **14**: 293-319
10. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, et al. Survey of blood-stream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1999; **29**: 595-607
11. Colgan R, Powers JH. Appropriate Antimicrobial Prescribing: Approaches that Limit Antibiotic Resistance. *Am Fam Physician* 2001; **64**: 999-1004
12. Murthy R. Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. *Chest* 2001; **119** (Suppl 2): 405S-411S
13. Buysse JM. The role of genomics in antibacterial target discovery. *Curr Med Chem* 2001; **8**: 1713-1726
14. Gleckman R, De La Rosa G. How do the newer oral antimicrobials stack up against traditional agents? *Postgrad Med* 1998; **104**: 119-122
15. Slee AM, Wuonola MA, McRipley RJ, Zajac I, Zawada MJ, Bartholomew PT, et al. Oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobial agents: in vitro and in vivo activities of DuP 105 and DuP 721. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; **31**: 1791-1797
16. Zurenko GE, Gibson JK, Shinabarger DL, Aristoff PA, Ford CW, Tarpley WG. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Curr Opin Pharmacol* 2001; **1**: 470-476
17. Lundstrom TS, Sobel JD. Antibiotics for Gram-positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2000; **14**: 463-474
18. Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, Lin AH, Melchior EP, Swaney SM, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperzolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 2132-2136
19. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, Shinabarger DL. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 3251-3255
20. von Eiff C, Peters G. Comparative in vitro activities of moxifloxacin, trovafloxacin, quinupristin/dalfopristin and linezolid against staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1999; **43**: 569-573
21. Jones ME, Visser MR, Klootwijk M, Heisig P, Verhoef J, Schmitz FJ. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, Sparfloxacin and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin/dalfopristin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**: 421-423
22. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of RPR 106972, cefditoren, two new oxazolidinones, and other oral parenteral agents against 203 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 481-484
23. Mason EO Jr, Lamberth LB, Kaplan SL. In vitro activities of oxazolidinones U-100592 and U-100766 against penicillin-resistant and cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 1039-1040
24. Eliopoulos GM, Wennersten CB, Gold HS, Moellering RC Jr. In vitro activities of new oxazolidinone antimicrobial agents against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 1745-1747
25. Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 839-845
26. Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. In vitro antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766, two novel fluorinated oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 720-726
27. Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Hardman JG editor. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1239-1271
28. Stalker DJ, Wajszczuk CP, Batts DH. Linezolid safety, tolerance and pharmacokinetics after intravenous dosing twice daily for 14,5 days [abstract A-116]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 28-Oct 1 1997; Toronto, Canada.
29. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 402-412
30. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 3408-3408
31. Stevens DL, Herr D, Lampiris H. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 1481-1490
32. Birmingham MC, Zimmer GS, Hafkin B. Outcomes with linezolid from an ongoing compassionate use trial for patients with significant, resistant Gram-positive infections [abstract 1098]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 26-29 1999; San Francisco, U.S.A.
33. Leclercq R, Courvalin P. Streptogramins: an answer to antibiotic resistance in Gram-positive bacteria. *Lancet* 1998; **352**: 591-592
34. Barrière JC, Berthaud N, Beyer D, Dutka-Malen S, Paris JM, Desnottes JF. Recent developments in streptogramin research. *Curr Pharm Des* 1998; **4**: 155-180
35. Aumercier M, Bouhallab S, Capmau ML, Le Goffic F. RP 59500: a proposed mechanism for its bactericidal activity. *J Antimicrob Chemother* 1992; **30** (Suppl A): 9-14
36. Jones RN, Ballou CH, Biedenbach DJ, Deinhart JA, Schentag JJ. Antimicrobial activity of quinupristin-dalfopristin (RP59500) tested against over 28,000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; **31**: 437-451
37. Hershberger E, Aeschlimann JR, Moldovan T, Rybak MJ. Evaluation of bactericidal activities of LY333328, vancomycin, teicoplanin, ampicillin-sulbactam, trovafloxacin, and RP59500 alone or in combination with rifampin or gentamicin against different strains of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* by time-kill curve methods. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**: 717-721
38. Johnson DM, Erwin ME, Barrett MS. Antimicrobial activity of ten macrolide, lincosamide and streptogramin drugs tested against *Legionella* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; **11**: 751-755
39. Izumikawa K, Hirakata Y, Yamaguchi T, Yoshida R, Tanaka H, Takemura H. In vitro activities of quinupristin-dalfopristin and the streptogramin RPR 106972 against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 698-699
40. Ballou C, Chevalier PJ, Forrest A. Cytochrome P-450 3A4 inhibition by quinupristin/dalfopristin: interaction with nifedipine in normal volunteers [abstract A77]. 38th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy; Sep 24-27 1998; San Diego, U.S.A.
41. Ballou C, Chevalier P, Montay G. A phase I study of the effect of RP59500 on the pharmacokinetics of midazolam in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1999; **44** (Suppl A): 56
42. Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, Rodgers A, Wilson SE, Zervos M, et al. Treatment of hospitalized patients with complicated Gram-positive skin and skin-structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin, or vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1999; **44**: 263-273
43. Potel G. Value of synercid in clinical practice: from temporary approval to clinical trial authorization. *Presse Med* 2001; **30**: 19-22
44. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompert F, Talbot GH. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1999; **44**: 251-261
45. Domagala JM. Structure-activity and structure-side effect relationship of the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994; **33**: 685-706
46. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997; **61**: 377-392.
47. Pan XS, Fisher LM. Targeting of DNA gyrase in *Streptococcus pneumoniae* by Sparfloxacin: Selective targeting of gyrase or topoisomerase IV by quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 471-474.
48. Blanche F, Cameron B, Bernard FX, Maton L, Manse B, Ferrero L, et al. Differential behaviors of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* type II DNA topoisomerases. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 2714-2720.

49. **Bauerfeind A.** Comparison of the antimicrobial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; **40**: 639-651
50. **Goldstein EJ.** Possible role for the new fluoroquinolones (levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, Sparfloxacin, and DU-6859a) in the treatment of anaerobic infections: review of current information on efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 1996; **23** (Suppl1): S25-30
51. **Trémolières F, de Kock F, Pluck N, Daniel R.** Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; **17**: 447-453
52. **Niederman M, Traub S, Ellison WT.** A double blind, randomized, multicenter, global study in nosocomial pneumonia of trovafloxacin with ceftriaxone + erythromycin [Abstract LM-72]. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 28-Oct 1 1997, Toronto, Canada.
53. **Jones RB, Schwabek J, Thorpe EM Jr, Dalu ZA, Leone P, Johnson RB.** Randomized trial of trovafloxacin and ofloxacin for single-dose therapy of gonorrhea. Trovafloxacin Gonorrhea Study Group. *Am J Med* 1998; **104**: 28-32
54. **Donahue PE, Smith DL, Yellin AE, Mintz SJ, Bur F, Luke DR.** Trovafloxacin in the treatment of intra-abdominal infections: results of a double-blind, multicenter comparison with imipenem/cilastatin. Trovafloxacin Surgical Group. *Am J Surg* 1998; **176** (6A Suppl): 53S-61S
55. **Kim YS, Liu Q, Chow LL, Täuber MG.** Trovafloxacin in treatment of rabbits with experimental meningitis caused by high-level penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 1186-1189
56. **Sáez-Llorens X, McCoig C, Feris JM, Vargas SL, Klugman KP, Hussey GD, et al.** Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002; **21**: 14-22
57. **Lumpkin MM.** Public Health Advisory, Food and Drug Administration: Trovan (trovafloxacin/atrofloxacin): June 10, 1999.
58. **Ramirez J, Nguyen TH, Tellier G.** Once-daily 400 mg gatifloxacin vs twice-daily 500 mg clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia [abstract 2242]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 26-29 1999; San Francisco, USA.
59. **Dowell M, Mayer H, Anderson A.** A randomized, double-blind, multicenter, comparative study of gatifloxacin 400 mg IV or PO vs ceftriaxone +/- erythromycin in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization [abstract 2241]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 26-29 1999; San Francisco, U.S.A.
60. **DeAbate CA, Melvor RA, Di Bartolo C.** Gatifloxacin 400 mg QD vs cefuroxime axetil 250 mg BID in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis [abstract 177]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 26-29 1999; San Francisco, USA
61. **Fogarty C, McAdoo M, Paster RZ.** Comparison of once-daily gatifloxacin 400 mg PO for 10 days with twice-daily clarithromycin 500 mg PO for 14 days in patients with acute maxillary sinusitis: a multicenter phase III study, [abstract 169]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 26-29 1999; San Francisco, U.S.A.
62. **Cox C, Marbury TC, Pittman WG.** A multicenter comparison of gatifloxacin 400 mg QD vs ciprofloxacin 500 mg BID in the treatment of complicated urinary tract infection and pyelonephritis, [abstract 612]. 39th Interscience Conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 26-29 1999; San Francisco, U.S.A.
63. **Stoner B, Douglas JM, Martin DH.** Single dose gatifloxacin (400 or 600 mg) vs single dose ofloxacin (400 mg) in the treatment of uncomplicated gonococcal infections, [abstract 1744]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 26-29 1999; San Francisco, U.S.A.
64. **Tarshis G, Miskin BM, Jones TM.** Oral gatifloxacin 400 mg QD vs oral levofloxacin 500 mg QD in the treatment of uncomplicated skin and soft-tissue infections, [abstract 1075]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 26-29 1999; San Francisco, U.S.A.
65. **Breen J, Skuba K, Grasele D.** Safety and tolerability of oral gatifloxacin, a new 8-methoxy fluoroquinolone: overview of clinical data, [abstract 200]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 26-29 1999; San Francisco, U.S.A.
66. **Petitpretz P, Arvis P, Marel M, Moita J, Urueta J.** Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; **119**: 185-195
67. **Hoeffken G, Meyer HP, Winter J, Verhoef L.** The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001; **95**: 553-564
68. **Siegert R, Gebanno P, Nikolaidis P, Bagger-Sjöbäck D, Ibanez JM, Hampel B, et al.** A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. The Sinusitis Study Group. *Respir Med* 2000; **94**: 337-344
69. **Chodosh S, DeAbate CA, Haverstock D, Aneiro L, Church D.** Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir Med* 2000; **94**: 18-27
70. **Springsklee M, Reiter C, Meyer JM.** Safety and tolerability profile of moxifloxacin [Abstract]. 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1999. Berlin, Germany.
71. **Petri WA.** Penicillins, cephalosporins and other beta-lactam antibiotics. In: Hardman JG editor. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 1189-1218
72. **Odenholt I.** Ertapenem: a new carbapenem. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; **10**: 1157-1166
73. **Fuchs PC, Barry AL, Brown SD.** *In vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American medical centers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**: 1915-1918
74. **Jones RN.** *In vitro* evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains. *J Chemother* 2001; **13**: 363-376
75. **Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, Warner M.** Activity of ertapenem (MK-0826) versus Enterobacteriaceae with potent betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**: 2831-2837
76. **Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, Woods GL, Carides A.** A study evaluating the efficacy, safety and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 1076-1083
77. **Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Perez NQ, McAdams A, et al.** Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 1460-1468
78. **Rodríguez WJ, Wiedermann BL.** The role of newer oral cephalosporins, fluoroquinolones and macrolides in the treatment of pediatric infections. *Adv Pediatr Infect Dis* 1994; **9**: 125-159
79. **Harrison CJ.** Perspectives on newer oral antimicrobials: what do they add? *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 436-444
80. **Neu HC, Saha G, Chin NX.** Comparative *in vitro* activity and B-lactamase stability of FK482, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; **33**: 1795-1800
81. **Tack KJ, Henry DC, Gooch WM, Brink DN, Keyserling CH.** Five-day cefdinir treatment for streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 1073-1075
82. **Pichichero ME, Gooch WM.** Comparison of cefdinir and penicillin V in the treatment of pediatric streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**(12 Suppl): S171-173
83. **Drehobl M, Bianchi P, Keyserling CH, Tack KJ, Griffin TJ.** Comparison of cefdinir and cefaclor in treatment of community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 1579-1583
84. **Van Herwaarden CL, Langan CE, Siemon G, Rudolph C, Keyserling CH, Nemeth MA, et al.** International study comparing cefdinir and cefuroxime axetil in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Infect Dis* 2000; **4**: 26-33
85. **Gwaltney JM Jr, Savolainen S, Rivas P, Schenk P, Scheid WM, Sydnor A, et al.** Comparative effectiveness and safety of cefdinir and amoxicillin-clavulanate in treatment of acute community-acquired bacterial sinusitis. Cefdinir Sinusitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 1517-1520
86. **Block SL, McCarty JM, Hedrick JA, Nemeth MA, Keyserling CH, Tack KJ.** Comparative safety and efficacy of cefdinir vs amoxicillin/clavulanate for treatment of suppurative acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**(12 Suppl): S159-165
87. **Tack KJ, Littlejohn TW, Mailloux G, Wolf MM, Keyserling CH.** Cefdinir versus cephalixin for the treatment of skin and skin-structure infections. The Cefdinir Adult Skin Infection Study Group. *Clin Ther* 1998; **20**: 244-256
88. **Tack KJ, Keyserling CH, McCarty J, Hedrick JA.** Study of use of cefdinir versus cephalixin for treatment of skin infections in pediatric patients. The Cefdinir Pediatric Skin Infection Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 739-742
89. **Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum PC.** Time-kill studies on susceptibility of nine penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to cefditoren compared with nine other beta-lactams. *J Antimicrob Chemother* 1997; **39**: 141-148
90. **Johnson DM, Biedenbach DJ, Beach ML, Pfaller MA, Jones RN.** Antimicrobial activity and *in vitro* susceptibility test development for cefditoren against

- Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus species*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; **37**: 99-105
91. **Tucker R, Rhudy J, Hunt B.** Safety and efficacy of cefditoren in acute exacerbation of chronic bronchitis AECB [Abstract 836]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 17-20 2000. Toronto, Canada.
 92. **Fogarty CM, Bettis RB, Griffin TJ, Keyserling CH, Nemeth MA, Tack KJ.** Comparison of a 5 day regimen of cefdinir with a 10 day regimen of cefprozil for treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 2000; **45**: 851-858
 93. **Gooch W, Marsh D, Stickler T.** Cefditoren is safe and effective treatment for streptococcal pharyngitis [Abstract 837]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 17-20 2000. Toronto, Canada.
 94. **Millikan L, Hahn H, Horn R.** Cefditoren is safe and effective treatment for uncomplicated skin and skin structure infections [Abstract 1450]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 17-20 2000. Toronto, Canada.
 95. **Herbert A, Millikan L, Hunt B.** Effectiveness of cefditoren pivoxil in various types of uncomplicated skin and skin structure infections [Abstract 1452]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Sep 17-20 2000. Toronto, Canada.
 96. **Appelbaum PC, Hunter PA.** The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* 2000; **16**: 5-15
 97. **Milatovic D, Schmitz FJ, Brisse S, Verhoef J, Fluit AC.** *In vitro* activities of sitafloxacin (DU-6859a) and six other fluoroquinolones against 8,796 clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 1102-1107
 98. **Jorgensen JH, Weigel LM, Swenson JM, Whitney CG, Ferraro MJ, Tenover FC.** Activities of clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, and trovafloxacin against recent clinical isolates of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 2962-2968
 99. **Wootton M, Bowker KE, Janowska A, Holt HA, MacGowan AP.** In-vitro activity of HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Beta-haemolytic streptococci*. *J Antimicrob Chemother* 1999; **44**: 445-453
 100. **Andrews JM, Weller TM, Ashby JP, Walker RM, Wise R.** The *in vitro* activity of ABT773, a new ketolide antimicrobial agent. *J Antimicrob Chemother* 2000; **46**: 1017-1022
 101. **Yassin HM, Dever LL.** Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; **10**: 353-367
 102. **Dougherty TJ, Barrett JF.** ABT-773: a new ketolide antibiotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; **10**: 343-351
 103. **Jones RN, Barrett MS, Erwin ME.** *In vitro* activity and spectrum of LY333328, a novel glycopeptide derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 488-493
 104. **Biavasco F, Vignaroli C, Lupidi R, Manso E, Facinelli B, Varaldo PE.** *In vitro* antibacterial activity of LY333328, a new semisynthetic glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 2165-2172
 105. **Patel R, Rouse MS, Piper KE, Cockerill FR 3rd, Steckelberg JM.** *In vitro* activity of LY333328 against vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; **30**: 89-92
 106. **Tally FP, DeBruin MF.** Development of daptomycin for gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; **46**: 523-526
 107. **Akins RL, Rybak MJ.** Bactericidal activities of two daptomycin regimens against clinical strains of glycopeptide intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an *in vitro* pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**: 454-459
 108. **Fuchs PC, Barry AL, Brown SD.** *In vitro* activities of SCH27899 alone and in combination with 17 other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**: 2996-2997
 109. **McNicholas PM, Najarian DJ, Mann PA, Hesk D, Hare RS, Shaw KJ, et al.** Evernimicin binds exclusively to the 50S ribosomal subunit and inhibits translation in cell-free systems derived from both Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 1121-1126
 110. **Champney WS, Tober CL.** Evernimicin (SCH27899) inhibits both translation and 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 1413-1417
 111. **Projan SJ.** Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycycline antibacterial agent. *Pharmacotherapy* 2000; **20**(9 Pt 2): 219S-223S
 112. **Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM.** *In vitro* activity of GAR-936 against vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; **38**: 177-179
 113. **Hancock RE.** Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet Infect Dis* 2001; **1**: 156-164
 114. **Giroir BP, Scanon PJ, Levin M.** Bactericidal/permeability-increasing protein-Lessons learned from the phase III, randomized, clinical trial of rBPI21 for adjunctive treatment of children with severe meningococemia. *Crit Care Med* 2001; **29** (7 Suppl): S130-135.
 115. **Gleckman R.** What do the new antimicrobials offer? Weighing the advantages and disadvantages compared with traditional agents. *Postgrad Med* 2001; **109**: 87-91