

# Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole

Francisco Soriano

Departamento de Microbiología Médica y Quimioterapia Antimicrobiana. Fundación Jiménez Díaz-Capio. Madrid. España.

**En los últimos años se han desarrollado 6 nuevos antibióticos activos frente a bacterias grampositivas, 3 de los cuales ya están disponibles para uso clínico. Uno de estos fármacos es un antibiótico de síntesis completamente nuevo (linezolid). Otro es una lipopeptidolactona, derivado semisintético de una especie de *Streptomyces* (daptomicina). El resto consiste en modificaciones de tetraciclinas (tigeciclina), glucopéptidos (dalbavancina y telavancina) o cefalosporinas (ceftobiprole). Lo más relevante de estos antibióticos es su actividad frente a organismos grampositivos, incluidos *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina, y enterococos sensibles y resistentes a la vancomicina. Alguno de ellos (linezolid, tigeciclina y ceftobiprole) posee, además, actividad frente a bacterias gramnegativas. Cuatro de ellos (daptomicina, dalbavancina, telavancina y ceftobiprole) poseen un efecto generalmente bactericida. Todos estos antibióticos se administran por vía intravenosa en infusión continua, aunque linezolid, debido a su excelente biodisponibilidad, puede también administrarse por vía oral. Las dosis recomendadas para el adulto son muy variadas (de 100 a 1.500 mg/día), con intervalos que van desde las 12 h (linezolid, tigeciclina y ceftobiprole), 24 h (daptomicina y telavancina) o 7 días (dalbavancina). Estos antibióticos se eliminan, predominantemente, por vía renal (daptomicina, dalbavancina, telavancina y ceftobiprole) o hepática (linezolid y tigeciclina). Los índices farmacodinámicos que se correlacionan con eficacia terapéutica, teniendo en cuenta siempre la fracción libre del antibiótico, es la tasa área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria (CMI) (linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina y telavancina) o el tiempo en que la concentración sérica del antibiótico supera la CMI del patógeno (ceftobiprole).**

**Palabras clave:** Linezolid. Tigeciclina. Daptomicina. Dalbavancina. Telavancina. Ceftobiprole.

New antibiotics against Gram-positive microorganisms: linezolid, tigecycline, daptomycin, dalbavancin, telavancin, ceftobiprole

Six new antibiotics against Gram-positive bacteria have been developed in the last few years, three of which are already available for clinical use. One of these drugs is a completely new synthetic antibiotic (linezolid). Another is a semisynthetic lipopeptide derived from a species of *Streptomyces* (daptomycin). The remaining agents are modifications of tetracyclines (tigecycline), glycopeptides (dalbavancin and telavancin) or cephalosporins (ceftobiprole). The most important feature of these antibiotics is their activity against Gram-positive organisms, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-intermediate *S. aureus*, and vancomycin-resistant and -sensitive enterococci. Some of these agents (linezolid, tigecycline and ceftobiprole) are also active against Gram-negative bacteria. Four of these (daptomycin, dalbavancin, telavancin and ceftobiprole) have a general bactericidal effect. All of these antibiotics are administered intravenously by continuous infusion, although linezolid, due to its excellent bioavailability, can also be administered orally. The recommended doses for adults are highly varied (from 100 to 1500 mg/day), with intervals ranging from 12 hours (linezolid, tigecycline and ceftobiprole), 24 hours (daptomycin and telavancin) to 7 days (dalbavancin). These antibiotics are mainly excreted through the kidney (daptomycin, dalbavancin, telavancin and ceftobiprole) or liver (linezolid and tigecycline). The pharmacodynamic indexes that are correlated with therapeutic efficacy, always bearing in mind the free antibiotic fraction, is the area AUC /MIC ratio (linezolid, tigecycline, daptomycin, dalbavancin and telavancin) or the time in which the serum concentration of the antibiotic is above the MIC of the pathogen (ceftobiprole).

**Key words:** Linezolid. Tigecycline. Daptomycin. Dalbavancin. Telavancin. Ceftobiprole.

## Introducción

Desde hace algo más de 2 décadas, asistimos a un aumento de la resistencia a los antibióticos por parte de nu-

Correspondencia: Dr. F. Soriano.  
Departamento de Microbiología Médica y Quimioterapia Antimicrobiana.  
Fundación Jiménez Díaz-Capio.  
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.  
E-mail: fsoriano@fjd.es

merosas bacterias grampositivas de importancia clínica. Estafilococos con resistencia a meticilina y vancomicina, enterococos resistentes a vancomicina y neumococos resistentes a penicilina, macrólidos y fluoroquinolonas son sólo algunos ejemplos del problema. Esta situación ha obligado a la búsqueda, coronada por el éxito, de nuevas moléculas activas frente a grampositivos resistentes a antibióticos de uso habitual. Fruto de tal investigación ha sido el desarrollo, entre otros, de los 6 nuevos antibióticos que se describen en este artículo, en el que se hace especial énfasis en los mecanismos de acción, el espectro antimicrobiano, la farmacocinética y la farmacodinamia.

## Linezolid (PNU-100766)

Es un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas disponible para uso clínico. Posee una estructura tricíclica, anillos fluorados y grupos piperacínicos que se han relacionado con su gran actividad in vitro frente a bacterias grampositivas.

### Mecanismo de acción

Linezolid se fija a la subunidad 50S del ribosoma e inhibe la formación del complejo de iniciación 70S, lo que impide la síntesis de proteínas<sup>1</sup>.

### Espectro antimicrobiano (tabla 1)

Linezolid se muestra muy activo in vitro frente a la mayoría de las bacterias grampositivas estudiadas. Cabe destacar su actividad, entre otras, frente a *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SASM) y resistentes a meticilina (SARM)<sup>2,4</sup>, así como frente a cepas resistentes a vancomicina (VISA y VRSA)<sup>5,6</sup>. También se muestra activo frente a *Staphylococcus coagulasa* negativos (SCN) sensibles y resistentes a meticilina, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* (sensibles y resistentes a vancomicina)<sup>2,4,6</sup>, así como frente a *Streptococcus pneumoniae*<sup>2,4</sup>. Además de los microorganismos señalados en la tabla 1, linezolid se muestra activo frente a especies de *Bacillus*, *Rhodococcus*, *Erysipelothrix*, *Nocardia*, *Clostridium* y *Peptostreptococcus*. Inhibe, en concentraciones bajas, a *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complex y micobacterias de crecimiento rápido<sup>7,8</sup>. Es poco activo frente a bacterias gramnegativas, aunque inhibe algunas anaerobias, como *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella* spp.<sup>9</sup>.

Linezolid presenta un efecto fundamentalmente bacteriostático pero con frecuencia mantenido debido a su efecto postantibiótico<sup>2</sup>. Raramente se ha observado resistencia a este antibiótico en cepas de *S. aureus* y enterococo, generalmente en relación con tratamientos prolongados, presencia de cuerpos extraños, incluido material protésico, así como dosis insuficiente<sup>10</sup>. El grado de resistencia está relacionado con el número de genes 23S del ARNr mutados.

### Farmacocinética y farmacodinamia

El antibiótico puede administrarse tanto por vía intravenosa (i.v.) como por vía oral; esta última vía tiene una biodisponibilidad del 100%. La dosis estándar para el adulto, por cualquiera de estas vías, es de 600 mg/12 h, alcanzándose los parámetros farmacocinéticos señalados en la tabla 2<sup>11,12</sup>. El antibiótico, debido a su alto volumen

TABLA 1. Actividad in vitro de linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole, vancomicina y teicoplanina frente a bacterias grampositivas

Microorganismo	CMI50	CMI90
<i>S. aureus</i> sensible a meticilina		
Linezolid	2	2
Tigeciclina	0,25	0,5
Daptomicina	0,25	0,5
Dalbavancina	0,06	0,06
Telavancina	0,5	0,5
Ceftobiprole	0,5	0,5
Vancomicina	1	2
Teicoplanina	1	1
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina		
Linezolid	1	2
Tigeciclina	0,25	0,5
Daptomicina	0,25	0,5
Dalbavancina	0,06	0,06
Telavancina	0,25	0,5
Ceftobiprole	2	2
Vancomicina	1	2
Teicoplanina	1	2
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo sensible a meticilina		
Linezolid	1	1
Tigeciclina	0,25	0,5
Daptomicina	0,25	0,5
Dalbavancina	0,03	0,06
Telavancina	0,5	0,5
Ceftobiprole	0,12	1
Vancomicina	2	2
Teicoplanina	1	4
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo resistente a meticilina		
Linezolid	1	1
Tigeciclina	0,25	0,5
Daptomicina	0,25	0,5
Dalbavancina	0,03	0,06
Telavancina	0,25	1
Ceftobiprole	1	2
Vancomicina	1	2
Teicoplanina	2	4
<i>E. faecalis</i> sensible a vancomicina		
Linezolid	2	2
Tigeciclina	0,06	0,12
Daptomicina	0,5	1
Dalbavancina	0,03	0,06
Telavancina	0,5	1
Ceftobiprole	-*	-*
Vancomicina	1	2
Teicoplanina	0,12	0,25
<i>E. faecalis</i> resistente a vancomicina		
Linezolid	1	2
Tigeciclina	0,06	0,12
Daptomicina	0,5	1
Dalbavancina	4	≥32
Telavancina	2	4
Ceftobiprole	-*	-*
Vancomicina	128	>256
Teicoplanina	>16	>16
<i>E. faecium</i> sensible a vancomicina		
Linezolid	2	4
Tigeciclina	0,06	0,25
Daptomicina	2	4
Dalbavancina	0,06	0,12
Telavancina	0,25	0,5
Ceftobiprole	-*	-*
Vancomicina	1	1
Teicoplanina	0,5	1
<i>E. faecium</i> resistente a vancomicina		
Linezolid	2	2
Tigeciclina	0,03	0,06
Daptomicina	2	4
Dalbavancina	8	≥32
Telavancina	2	4
Ceftobiprole	-*	-*
Vancomicina	256	>256
Teicoplanina	> 16	>16

Continúa

**TABLA 1. Actividad in vitro de linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole, vancomicina y teicoplanina frente a bacterias grampositivas (continuación)**

Microorganismo	CMI50	CMI90
<i>Streptococcus</i> beta hemolíticos		
Linezolid	1	1
Tigeciclina	≤ 0,12	≤ 0,12
Daptomicina	≤ 0,12	0,25
Dalbavancina	0,016	0,06
Telavancina	0,12	0,12
Ceftobiprole	0,03	0,06
Vancomicina	0,5	0,5
Teicoplanina	0,12	0,12
<i>S. pneumoniae</i>		
Linezolid	1	1
Tigeciclina	≤ 0,12	≤ 0,12
Daptomicina	≤ 0,12	0,25
Dalbavancina	≤ 0,015	0,03
Telavancina	0,016	0,016
Ceftobiprole	—*	—*
Vancomicina	0,25	0,5
Teicoplanina	0,06	0,12
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>		
Linezolid	1	1
Tigeciclina	0,06	0,25
Daptomicina	0,25	0,5
Dalbavancina	≤ 0,015	0,03
Telavancina	ND	ND
Ceftobiprole	0,04	0,25
Vancomicina	0,5	1
Teicoplanina	0,12	0,25
<i>L. monocytogenes</i>		
Linezolid	1	2
Tigeciclina	0,06	0,12
Daptomicina	2	2
Dalbavancina	0,06	0,06
Telavancina	0,12	0,12
Ceftobiprole	ND	ND
Vancomicina	1	1
Teicoplanina	0,25	0,5
<i>Corynebacterium</i> spp.		
Linezolid	0,25	1
Tigeciclina	0,06	0,12
Daptomicina	0,12	0,5
Dalbavancina	0,06	0,12
Telavancina	0,06	0,06
Ceftobiprole	ND	ND
Vancomicina	0,5	0,5
Teicoplanina	0,5	0,5

CMI: concentración mínima inhibitoria en mg/l; ND: no datos.

\*Las CMI varían en relación con la sensibilidad a betalactámicos (véase texto).

Tabla elaborada con datos de Hoban et al<sup>17</sup>, Fritsche et al<sup>20</sup>, Sader et al<sup>28</sup>, Streit et al<sup>45,47</sup>, King et al<sup>49</sup>, Jones et al<sup>62</sup> y Soriano et al<sup>65</sup>.

**TABLA 2. Farmacocinética de linezolid**

Parámetro	Administración intravenosa	Administración oral
Dosis	600 mg/12 h	600 mg/12 h
Cmáx (mg/l)	15-20	15-20
Aclaramiento total (l/h)	7,4	4,8
Semivida (h)	4,5-5,5	4,5-5,5
ABC (mg.h/l)	200-275	200-275
% fracción libre	69	69
Volumen de distribución (l)	30-50	30-50

Tomada de MacGowan et al<sup>11</sup> y EUCAST<sup>12</sup>.

de distribución, difunde bien a múltiples tejidos, incluidos los alvéolos pulmonares y el sistema nervioso central donde la penetración es del 60-70%, por lo que se ha utilizado

para tratar infecciones en esta localización<sup>2</sup>. El 60% del metabolismo se realiza por vía hepática, eliminándose el resto por la orina (30%) y las heces (10%)<sup>2</sup>. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada y, puesto que el antibiótico dializa, se aconseja administrar una dosis posdiálisis<sup>2</sup>.

Los estudios farmacodinámicos realizados con modelos animales demuestran que la eficacia del antibiótico depende de la tasa área bajo la curva (ABC)/concentración mínima inhibitoria (CMI), precisándose unos índices de alrededor de 50 para el neumococo y de 80 para el estafilococo<sup>13</sup>. Estos datos indican que este antibiótico, en la dosis normalmente administrada, puede ser eficaz frente a microorganismos grampositivos que presenten una CMI ≤ 4 mg/l (estafilococos y enterococos) o ≤ 2 mg/l (estreptococos)<sup>12</sup>. Los puntos de corte establecidos por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>14</sup> son: ≤ 4 mg/l (estafilococo) y ≤ 2 mg/l (enterococo, neumococo y otros estreptococos).

### Tigeciclina (GAR-936)

Se trata de una glicilicilina, derivado semisintético de la minociclina (9-t-butilglicilamido). Posee un esqueleto carbocíclico central de 4 anillos, esencial para la actividad antibacteriana. La sustitución de un grupo N-alkil-glicilamido en la posición 9 del anillo D confiere a estos fármacos un espectro más amplio de actividad, así como la capacidad de eludir los mecanismos de resistencia bacteriana a las tetraciclinas<sup>15</sup>.

### Mecanismo de acción

La tigeciclina inhibe la síntesis de proteínas en la subunidad 30S del ribosoma y bloquea la entrada de moléculas de aminoacil-ARNt en el sitio A, lo que impide la incorporación de residuos aminoácido a la cadena peptídica en elongación<sup>15</sup>. Su afinidad por el ribosoma es mucho mayor que la de la tetraciclina<sup>16</sup>. Se trata de un antibiótico con efecto bacteriostático, aunque frente a determinados microorganismos se ha descrito un efecto bactericida. La tigeciclina no resulta afectada por los 2 mecanismos más importantes de resistencia a las tetraciclinas: protección ribosomal [*tet(M)* y *tet(O)*] y bombas de expulsión [*tet(A-E)* y *tet(K)*]<sup>16</sup>.

### Espectro antimicrobiano (tabla 1)

La tigeciclina es un antibiótico de amplio espectro, ya que incluye bacterias aerobias (grampositivas y gramnegativas) y anaerobias, microorganismos atípicos y micobacterias de crecimiento rápido<sup>15,17-21</sup>. Es muy activa frente a *S. aureus* y SCN, tanto sensibles como resistentes a meticilina, así como frente a *E. faecalis* y *E. faecium* (sensibles y resistentes a vancomicina), *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* (sensibles y resistentes a penicilina)<sup>17</sup> y *Peptostreptococcus* spp.<sup>19</sup>. Frente a gramnegativos se han obtenido CMI bajas (≤ 0,5 mg/l) en *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *H. influenzae*, *Campylobacter* spp., *F. nucleatum*, *Prevotella* spp., *Chlamydomphila pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis*, y CMI 50% de 0,5 mg/l para *Acinetobacter*<sup>17,21</sup>. Tigeciclina puede ser sinérgica con rifampicina frente a algunas cepas de enterococo, incluidas algunas resistentes a la vancomicina<sup>22</sup>.

Para llevar a cabo los antibiogramas realizados por técnicas de dilución en caldo se precisan medios de preparación reciente<sup>23</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinamia

La tigeciclina se administra por vía i.v. en infusión continua de 1 h, en adultos en dosis de 100 mg seguida de otra de 50 mg cada 12 h. Los principales parámetros farmacocinéticos tras su administración en dosis única y múltiple se exponen en la tabla 3<sup>24</sup>. Los alimentos no afectan a la farmacocinética de la tigeciclina, aunque la tolerancia aumenta si se administra después de una comida. El antibiótico, que posee un gran volumen de distribución, alcanza de forma rápida y extensa altas concentraciones en diversos tejidos, incluidos la bilis, la vesícula biliar, el pulmón y el colon<sup>25</sup>. No hay datos sobre su capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica en seres humanos. Tiene una semivida prolongada y es apenas metabolizada antes de su excreción (menos de un 20%). La tigeciclina se elimina fundamentalmente mediante excreción biliar del fármaco original o por glucuronización y, en menor proporción, por orina y heces. El antibiótico no requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada.

Se ha descrito un efecto postantibiótico in vitro (3,4-4 h para *S. aureus*). El índice farmacodinámico que mejor se correlaciona con la eficacia, obtenido con el empleo de modelos animales, es la tasa ABC/CMI<sup>24,26</sup>. En humanos este índice es difícil de establecer porque el antibiótico se usa, muy frecuentemente, en infecciones mixtas que, además, son tratadas con cirugía. No obstante, los datos disponibles indican que dicho índice también se correlaciona con la eficacia clínica y microbiológica en humanos requiriéndose, para *S. aureus* y *S. pneumoniae*, un valor entre 5-10, en presencia de neutrófilos  $\geq 20$  en ausencia de tales células<sup>24</sup>.

Los índices farmacodinámicos apoyan que la tigeciclina, en la dosis habitualmente administrada, puede ser eficaz en infecciones causadas por organismos grampositivos con CMI  $\leq 0,5$  mg/l (*S. aureus*) o  $\leq 0,25$  mg/l (*E. faecalis* sensible a vancomicina y especies de *Streptococcus* distintas de *S. pneumoniae*)<sup>26</sup>.

### Daptomicina (LY 146032)

Se trata de un antibiótico lipopeptídico que posee un núcleo hidrofílico (lipopéptido de 13 aminoácidos) y una cola lipofílica, derivado semisintético a partir de *Streptomyces roseosporus*.

### Mecanismo de acción

Este antibiótico tiene un mecanismo de acción muy peculiar. Se inserta en la membrana citoplasmática de bacterias grampositivas creando unos poros, dependientes de

iones calcio ( $Ca^{2+}$ ), que conduce a la liberación de diversos componentes celulares. Este proceso provoca un flujo de iones potasio que da lugar a una despolimerización de la membrana y muerte celular por inhibición de ADN, ARN y síntesis de proteínas<sup>27</sup>. La muerte bacteriana no se acompaña de lisis celular por lo que, al producirse una menor liberación de productos de degradación bacteriana<sup>27</sup>, puede tener ventajas para el tratamiento de ciertos procesos, como sepsis o meningitis. La daptomicina es activa frente a bacterias en fase estacionaria.

### Espectro antimicrobiano (tabla 1)

La daptomicina es activa in vitro y generalmente produce un efecto bactericida frente a la mayoría de las bacterias grampositivas, incluidos patógenos resistentes a otros antibióticos, como SARM, VISA y SCN<sup>6,28-30</sup>. Las CMI 50/90% de daptomicina y vancomicina en cepas VISA han sido de 0,5/1 y 4/8 mg/l, respectivamente<sup>5</sup>. En cepas VRSA, la CMI de daptomicina no ha superado 0,5 mg/l<sup>5</sup>. Se han descrito raras cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina que han presentado CMI a daptomicina algo más elevadas que las cepas salvajes en pacientes con tratamiento prolongado con este antibiótico<sup>30</sup> y cuya resistencia se ha puesto en relación con un engrosamiento de la pared celular<sup>31</sup>. Es activa frente a *E. faecalis* sensible y resistente a vancomicina (CMI 50/90%, 0,5/1 mg/l), pero sus CMI se elevan frente a enterococos de los fenotipos *VanA* y *VanB* (CMI 50/90%, 4/8 mg/l), aunque menor para los *VanC1* y *VanC2* (CMI 50/90%, 1/2 mg/l)<sup>32</sup>. La daptomicina es muy activa frente a *S. pneumoniae* y estreptococos beta hemolíticos, especies de *Corynebacterium*, *Streptococcus* grupo *viridans*, *L. monocytogenes* y especies de *Bacillus*<sup>28,29</sup>.

Los estudios de sensibilidad in vitro a la daptomicina deben realizarse en medios que contengan concentraciones fisiológicas de calcio libre (50 mg/l). Se aconseja hacer las determinaciones por técnica de dilución en caldo o E-test. Se ha señalado que los métodos de dilución o difusión en agar no son muy aconsejables porque las concentraciones de  $Ca^{2+}$  son muy variables y la daptomicina no difunde fácilmente. No obstante, se ha demostrado que al aumentar la concentración de calcio en agar Mueller-Hinton los resultados son más reproducibles<sup>33</sup>. Los puntos de corte propuestos por los CLSI se refieren a la técnica de dilución en caldo suplementado con calcio, pero no están validados para la técnica de dilución en agar<sup>14</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinamia

La daptomicina suele administrarse en adultos en una dosis única diaria (4 mg/kg/día) mediante infusión continua en 30 min. También se han utilizado dosis de 6, 8 y hasta 12 mg/kg/día durante 2 semanas, con buena tolerancia<sup>34,35</sup>. Los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos en adultos tras la administración de 4 mg/kg se exponen en la tabla 4<sup>36</sup>. Cerca del 70% de la concentración sérica del antibiótico penetra en el líquido intersticial, y aproximadamente el 60% se elimina por vía renal<sup>36</sup>. Los pacientes con aclaramiento de creatinina (Clcr)  $< 80$  ml/min deben ser controlados, y en los que tienen un Clcr  $< 30$  ml/min, incluidos los que estén en hemodiálisis o diálisis peritoneal, el intervalo de dosificación debe alargarse a 48 h<sup>37</sup>.

La relevancia de la alta unión proteínica de daptomicina en relación con su eficacia terapéutica ha sido motivo de numerosos estudios. Se trata de una unión débil, funda-

TABLA 3. Farmacocinética de tigeciclina en infusión intravenosa en 60 min

Parámetro	Dosis	
	50 mg	100 mg
Cmáx (mg/l)	0,63 ± 0,10	0,90 ± 0,27
Aclaramiento total (l/h)	23,8 ± 7,8	21,8 ± 8,9
Semivida (h)	42,4 ± 35,3	27,1 ± 14,3
ABC (mg·h/l)	4,7 ± 1,7	5,2 ± 1,86
% fracción libre	13-20	13-29
Volumen de distribución (l)	639 ± 307	568 ± 244

Tomada de EUCAST<sup>26</sup>.

TABLA 4. Farmacocinética de daptomicina en infusión intravenosa en 30 min

Parámetro	Dosis (4 mg/kg)
Cmáx (mg/l)	77,5 ± 8,3
Aclaramiento total (l/h)	0,59 ± 0,15
Semivida (h)	7,74 ± 0,63
ABC (mg.h/l)	468 ± 15,6
% fracción libre	8
Volumen de distribución (l)	6,1 ± 0,68

Tomada de Dvorchik et al<sup>34</sup>.

mentalmente a la albúmina, que hace que la concentración de fármaco libre (no ligado) sea baja y tal vez la causante de eficacia subóptima cuando se utiliza en dosis inferiores a 4 mg/kg/día<sup>30,38</sup>. Sin embargo, en la dosis habitualmente empleada en el momento actual, la concentración de daptomicina libre es suficiente para inhibir y ejercer una acción bactericida frente a buen número de patógenos grampositivos<sup>38,39</sup>.

A pesar de su potente actividad bactericida frente a *S. pneumoniae*, los ensayos clínicos con daptomicina en la neumonía, así como los modelos experimentales de infección pulmonar por dicho microorganismo, no han proporcionado resultados equiparables a los obtenidos con otros tratamientos convencionales (p. ej., ceftriaxona). Sin embargo, en otros modelos de infección pulmonar, asociada con lesión tisular (neumonía estafilocócica de origen hematógeno y neumonía por inhalación con *B. anthracis*), el antibiótico se ha mostrado eficaz. Estos resultados, junto con la demostración de que la daptomicina se inhibe por el surfactante pulmonar, podrían explicar la menor eficacia del antibiótico en neumonías (como la neumocócica) en donde la infección está confinada al interior de la vía aérea<sup>40</sup>.

Hay una considerable variación en los datos farmacodinámicos con este antimicrobiano. Se ha publicado la necesidad de conseguir una tasa ABC/CMI de aproximadamente 400 (438 ± 67) para lograr un efecto bacteriostático frente a *S. aureus*<sup>41</sup>. Si el objetivo fuese conseguir una disminución del inóculo bacteriano de 2 logaritmos, la mencionada tasa debería ser de alrededor de 1.000 (1.061 ± 296)<sup>41</sup>. Los índices farmacodinámicos indican que la daptomicina, en la dosis de 4 mg/kg/día, puede ser eficaz en el tratamiento de infecciones por organismos grampositivos con CMI ≤ 0,5 mg/l<sup>42</sup>. Los puntos de corte establecidos por los CLSI<sup>14</sup> son ≤ 1 mg/l (estafilococos y estreptococos, no neumococos) y ≤ 4 mg/l (enterococo).

## Dalbavancina (BI397) y telavancina (TD-6424)

Dalbavancina y telavancina son derivados semisintéticos de los glucopéptidos diseñados para mejorar las propiedades de éstos. Dalbavancina tiene mayor actividad que vancomicina frente a estafilococos coagulasa negativos, mantiene su eficacia frente a enterococos *VanB* y *VanC*, y presenta una farmacocinética mejorada. Telavancina posee mayor actividad bactericida que vancomicina, es activa frente algunos organismos resistentes a vancomicina y presenta una farmacocinética que permite administrar una dosis única diaria.

## Mecanismo de acción

Ambos compuestos poseen mecanismos múltiples de acción. Como el resto de los glucopéptidos, se unen al lípido II e inhiben la síntesis del peptidoglicano. En algunas cepas bacterianas pueden, además, inhibir directamente la transglucosilasa, la síntesis de lípidos de la pared o presentar una acción directa sobre las membranas bacterianas<sup>43</sup>. Debido a los variados mecanismos de acción antes descritos, estos antibióticos no presentan resistencia cruzada completa con vancomicina. Además, su acción sobre múltiples dianas parece ser la causante de la baja frecuencia de resistencias<sup>44</sup>.

## Espectro antimicrobiano (tabla 1)

Dalbavancina tiene un espectro similar a la vancomicina<sup>45</sup> y es muy activo frente a SASM y SARM<sup>44,46</sup>, así como frente a SCN resistente a teicoplanina<sup>47</sup>. Las CMI frente a VISA (CMI, 1-2 mg/l) son del orden de 8-10 veces más altas que las correspondientes a SASM o SARM<sup>44,46</sup>. Dalbavancina es activa frente a enterococos, incluidos los de los fenotipos *VanB* y *VanC* (CMI 50/90%, 0,03/0,12 mg/l), pero no frente a los del fenotipo *VanA* (CMI 50/90%, 16/32 mg/l)<sup>47</sup>. Dalbavancina es, igualmente, activa frente a *S. pneumoniae*, estreptococos beta hemolíticos, *Streptococcus* grupo *viridans*, *Corynebacterium* spp. y *Bacillus* spp.<sup>45</sup>. Las CMI de dalbavancina son más bajas que las de vancomicina para muchos otros microorganismos grampositivos y poseen un marcado efecto bactericida. En los experimentos realizados para inducir la resistencia a la dalbavancina, mediante selección directa y pases seriados, no se ha conseguido provocar mutantes estables con sensibilidad disminuida a este antibiótico<sup>44</sup>.

Telavancina posee un espectro similar a vancomicina y presenta un marcado efecto bactericida frente a *S. aureus*, incluidos SARM y VISA (CMI = 0,5 mg/l)<sup>48-51</sup>. Es igualmente bactericida frente a enterococos, incluidos los del fenotipo *VanA*<sup>49</sup>. Su actividad frente a *S. pneumoniae* es muy considerable (CMI 90%, 0,016 mg/l), así como frente a estreptococos beta hemolíticos, *L. monocytogenes* y *Corynebacterium* spp.<sup>48,49</sup>.

## Farmacocinética y farmacodinamia

Dalbavancina suele administrarse, en el adulto, por infusión i.v. en la dosis de 1 g, seguido de 500 mg una semana después. En voluntarios sanos se han obtenido los parámetros farmacocinéticos que se exponen en la tabla 5<sup>52</sup>. Una de sus características principales es su larga semivida (9-12 días) debido a su alto porcentaje de unión (rever-

TABLA 5. Farmacocinética de dalbavancina en infusión intravenosa en 30 min

Parámetro	Dosis		
	500 mg	840 mg	1-120 mg
Cmáx (mg/l)	153 ± 36,4	243 ± 11,2	325 ± 41,1
Aclaramiento total (l/h)	0,0408 ± 0,006	0,0379 ± 0,002	0,0437 ± 0,004
Semivida (h)	159 ± 4,99	152 ± 5,47	149 ± 3,60
ABC (mg.h/l)	12.451 ± 2.001	22.225 ± 1.136	25.790 ± 2.447
% fracción libre	5-7	5-7	5-7
Volumen de distribución (l)	8,58 ± 1,23	7,75 ± 0,56	8,49 ± 1,05

Tomada de Dorr et al<sup>52</sup>.

sible) a las proteínas plasmáticas (> 95%)<sup>52</sup>, principalmente albúmina. Después de una infusión de 1 g de dalbavancina se mantienen unas concentraciones plasmáticas > 35 mg/l durante 7 días<sup>53</sup>, lo que permite administrar una dosis única que puede repetirse 7 días después. En pacientes con infecciones de la piel y los tejidos blandos a los que se les administraron 1.000 mg en infusión, seguidos de 500 mg una semana después, se detectaron concentraciones plasmáticas medias de 30,4 (día 8), 21,2 (día 20) y 9,0 mg/l (día 34)<sup>53</sup>. Dado que sólo una tercera parte de la dosis administrada se elimina, de forma inalterada, por la orina se asume que debe haber otras vías de eliminación distinta de la renal. Los índices farmacodinámicos que más se correlacionan con eficacia in vivo son el ABC/CMI y la tasa C<sub>máx</sub>/CMI, considerando siempre la fracción libre del antibiótico. Los modelos experimentales de infección indican que la eficacia terapéutica se correlaciona con unos índices ABC/CMI próximos a 25 para *S. pneumoniae* y 100-300 para *S. aureus*, y que son independientes de la presencia de neutrófilos y la localización de la infección<sup>54</sup>.

Telavancina suele administrarse, en el adulto, en la dosis de 7,5-10 mg/kg<sup>55,56</sup> en infusión i.v. durante 1 h, obteniéndose los parámetros farmacocinéticos expuestos en la tabla 6<sup>57</sup>. Se calcula que aproximadamente el 40% de la concentración sérica pasa al líquido intersticial<sup>58</sup>. La semivida, en sujetos con una función renal normal, es de 7-9 h y se une a las proteínas plasmáticas en un 93%<sup>57</sup>. A pesar de esta alta unión proteínica, se considera que la presencia de suero tiene un impacto mínimo sobre la actividad de la telavancina frente a estafilococos (incluidos SARM) y estreptococos (incluido neumococo resistente a penicilina)<sup>58</sup>. Puede ser administrada por vía i.v. en dosis única diaria y se elimina primariamente, de forma inalterada, por la orina. La dosis de telavancina debe ajustarse en pacientes con Clcr < 50 ml/min. Telavancina posee un efecto postantibiótico prolongado (≥ 4 h) frente a *S. aureus*<sup>50</sup>. Los datos obtenidos a partir de modelos experimentales de infección indican que el índice farmacodinámico que mejor se correlaciona con la eficacia terapéutica es el ABC/CMI<sup>59</sup> y que para infecciones estafilocócicas se consigue un efecto bacteriostático con un cociente de alrededor de 3, siempre teniendo en cuenta la fracción libre del antibiótico<sup>59</sup>. En la dosis habitualmente empleada y para un estafilococo con una CMI de 0,5 mg/l, dicho cociente alcanza con facilidad el valor de 60<sup>56</sup>. La actividad de la telavancina parece que resulta poco afectada por el estado inmunológico de los animales, y su eficacia en infecciones estafilocócicas puede estar en relación con su potente efecto bactericida in vitro.

TABLA 6. Farmacocinética de telavancina en infusión intravenosa\*

Parámetro	Dosis (10 mg/kg)
C <sub>máx</sub> (mg/l)	87,5 ± 6,0
Aclaramiento total (l/h)	0,8 ± 0,1
Semivida (h)	7,5 ± 0,6
ABC (mg.h/l)	858 ± 109
% fracción libre	7
Volumen de distribución (l)	8,0

\*Valores a los 120 min postinfusión. Tomada de Shaw et al<sup>57</sup>.

## Ceftobiprole (Ro 63-9141, BAL 9141)

Es el componente activo del profármaco ceftobiprole medocaril (Ro 65-5788, BAL5788). Inmediatamente después de la administración parenteral de este profármaco, las esterasas plasmáticas lo convierten en ceftobiprole, que es el que presenta su actividad antimicrobiana.

### Mecanismo de acción

El ceftobiprole se une e inhibe PBP2a y PBP2x, las principales enzimas implicadas en la resistencia a la meticilina y la penicilina en el estafilococo y el neumococo, respectivamente<sup>60</sup>. Esta cefalosporina también inhibe las PBP de otros patógenos clínicamente relevantes, tanto grampositivos como gramnegativos, y es resistente a muchas de las betalactamasas conocidas<sup>60</sup>. Ceftobiprole se comporta como antibiótico bactericida frente a SASM y es resistente a la hidrólisis por las betalactamasas de clase A, normalmente presentes en la mayoría de los aislados clínicos de estafilococo.

### Espectro antimicrobiano (tabla 1)

Ceftobiprole es muy activo frente a *S. aureus* y SCN sensible y resistente a meticilina, VISA y VRSA<sup>61-63</sup>. Es igualmente activo frente a *E. faecalis* (CMI 50/90%, 0,5/4 mg/l)<sup>63</sup> y *E. faecium* sensible a ampicilina (CMI 50/90%, 4/8 mg/l), pero no frente a *E. faecium* resistente a ampicilina (CMI 50/90%, > 32/>32 mg/l)<sup>63</sup>. Es mucho más activo frente a neumococo sensible a la penicilina (CMI 50/90%, 0,015/0,03 mg/L) que frente a neumococo resistente (CMI 50/90%, 0,5/2 mg/l)<sup>63</sup>. Posee poca actividad frente a bacterias anaerobias, aunque puede inhibir algunas especies de *Clostridium*. Además de su actividad frente a bacterias grampositivas, tiene un espectro frente a gramnegativos similar al de las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima, cefpiroma). Ceftobiprole es muy activo frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* no productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE), *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *Moraxella catarrhalis*. No es activo frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *B. fragilis* y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ceftazidima<sup>62,63</sup>. Su actividad frente a otras enterobacterias es variable (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*)<sup>62,63</sup>.

TABLA 7. Farmacocinética de ceftobiprole en infusión intravenosa en 30 min

Parámetro	Dosis	
	500 mg <sup>a</sup>	750 mg <sup>b</sup>
C <sub>máx</sub> (mg/l)	40,6 ± 7,38	60,7 ± 4,55
Aclaramiento total (l/h)	4,99 ± 0,46	4,85 ± 0,57
Semivida (h)	3,63 ± 0,48	3,64 ± 0,32
ABC (mg.h/l)	101 ± 9,04	156 ± 19,3
% fracción libre	62	62
Volumen de distribución (l)	16,4 ± 2,11	16,3 ± 1,82

<sup>a</sup>Equivalente a la administración de 667 mg de ceftobiprole medocaril (BAL5788).

<sup>b</sup>Equivalente a la administración de 1000 mg de ceftobiprole medocaril (BAL5788).

Tomada de Schmitt-Hoffmann et al<sup>64</sup>.

Se ha señalado la dificultad para inducir resistencia, por mutación cromosómica, en *S. aureus* y, cuando se ha desarrollado, ésta ha sido de bajo grado y a muy baja frecuencia<sup>61,63</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinamia

El antibiótico se administra en la dosis de 500 o 750 mg, cada 12 h, por infusión continua en 30-60 min. En la tabla 7 se muestran los principales parámetros farmacocinéticos con el empleo de dosis múltiples en voluntarios sanos<sup>64</sup>. Como la mayoría de los betalactámicos, el antibiótico se distribuye rápidamente desde la sangre hacia otros compartimientos corporales, y su volumen de distribución es aproximadamente igual al del compartimiento acuoso extracelular<sup>64</sup>. Su larga semivida apoya su administración en 2 dosis diarias. Más del 80% del fármaco se elimina por la orina, aparentemente por filtración glomerular, sin que se hayan observado, después de 8 días de administración, acumulación significativa del fármaco, inducción de metabolismo o incremento de eliminación<sup>64</sup>. No obstante, la dosis diaria debe ajustarse de acuerdo con los valores del Clcr.

La eficacia de este antibiótico está en relación con el tiempo en que las concentraciones séricas exceden la CMI del patógeno ( $T > CMI$ ) durante, al menos, un 40% del intervalo de dosificación. Para patógenos con CMI de 4 mg/l, la administración de 750 mg/12 h permite conseguir unas concentraciones séricas superiores a dicha CMI durante 7-9 h, lo que corresponde a un 58-72% del intervalo de dosificación<sup>60</sup>. La mayoría de los SARM, SCNRM y neumococos resistentes a penicilina generalmente se inhibe con 2 mg/l y algunos con 4 mg/l, por lo que pueden considerarse sensibles a este antibiótico. En consecuencia, se ha propuesto un punto de corte de sensibilidad a ceftobiprole  $\leq 4$  mg/l<sup>60</sup>.

### Bibliografía

- Ford CW, Zurenko GE, Barbachyn MR. The discovery of linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2001;1:181-99.
- Pigrau C. Oxazolidinonas y glucopeptidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:157-65.
- Jones RN, Stilwell MG, Hogan PA, Sheehan DJ. Activity of linezolid against 3,251 strains of uncommonly isolated gram-positive organisms: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1491-3.
- Jones RN, Ross JE, Fritsche TR, Sader HS. Oxazolidinone susceptibility patterns in 2004: report from the Zyvox<sup>®</sup> annual appraisal of potency and spectrum (ZAAPS) program assessing isolates from 16 nations. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:279-87.
- Chin JN, Rybak MJ, Cheung CM, Savage PB. Antimicrobial activities of ceftazidime against clinical isolates of resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:764-7.
- Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Gruz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1062-6.
- Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:764-7.
- Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Pérez Fernández Turegano C, García de Viedma D, Díaz-Infantes M, Marin-Arriaza M, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:416-7.
- Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV. Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:1469-74.
- Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1010-5.
- MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51 Suppl 2:17-25.
- EUCAST technical note on linezolid. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:1243-5.
- Andes D, van Ogtrop ML, Peng J, Craig WA. In vivo pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3484-9.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; seventeen informational supplement. Wayne: CLSI document M100-S17; 2007.
- Noskin GA. Tigecycline: a new glycylicycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 5:303-14.
- Bergeron J, Ammirati M, Danley D, James L, Norcia M, Retsema J, et al. Glycylicyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:2226-8.
- Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline against 6792 gram-negative and gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;52:215-27.
- Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann L, Wilson RW. Comparison of the in vitro activity of the glycylicycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3164-7.
- Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K. Comparative in vitro activities of GAR-936 against aerobic and anaerobic animal and human bite wound pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2747-51.
- Fritsche TR, Kirby JT, Jones RN. In vitro activity of tigecycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and gram-positive cutaneous infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;49:201-9.
- Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;52:181-6.
- Petersen PJ, Labthavikul P, Jones CH, Bradford PA. In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:573-6.
- Bradford PA, Petersen PJ, Young M, Jones CH, Tischler M, O'Connell J. Tigecycline MIC testing by broth dilution requires use of fresh medium or addition of the biocatalytic oxygen-reducing reagent oxyrase to standardize the test method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3903-9.
- Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;43:518-24.
- Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:1221-9.
- EUCAST technical note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:1147-9.
- Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2538-44.
- Sader HS, Streit JM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the daptomycin surveillance programme (2002-2004). *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:844-52.
- Streit JM, Jones RN, Sader HS. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical gram-positive organisms. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:669-74.
- Wiedemann B. Test results: characterising the antimicrobial activity of daptomycin. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12 Suppl 8:9-14.
- Cui L, Tomimaga E, Neoh H, Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1079-82.
- Jorgensen JH, Crawford SA, Kelly CC, Patterson JE. In vitro activity of daptomycin against vancomycin-resistant enterococci of various Van types and comparison of susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3760-3.
- Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Evaluation of daptomycin susceptibility testing by Etest and the effect of different batches of media. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:557-61.
- Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1318-23.

35. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vighiani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3245-9.
36. Wise R, Gee T, Andrews JM, Dvorchik B, Marshall G. Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin in volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:31-3.
37. Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Daptomycin: graduation day. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12 Suppl 8:22-8.
38. Lee BL, Sachdeva M, Chambers HF. Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:2505-8.
39. Garrison MW, Vance-Bryan K, Larson TA, Toscano JP, Rotschafer JC. Assessment of effects of protein binding on daptomycin and vancomycin killing of *Staphylococcus aureus* by using an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:1925-31.
40. Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh ADG, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis.* 2005;191:2149-52.
41. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:63-8.
42. EUCAST technical note on daptomycin. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:599-601.
43. Pace JL, Yang G. Glycopeptides: update on an old successful antibiotic class. *Biochem Pharmacol.* 2006;71:968-80.
44. Goldstein BP, Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Bactericidal activity and resistance development profiling of dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1150-4.
45. Streit JM, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6 000 clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;48:137-43.
46. Lopez S, Hackbarth C, Romanò G, Trias J, Jabes D, Goldstein BP. In vitro antistaphylococcal activity of dalbavancin, a novel glycopeptide. *J Antimicrob Chemother* 2005;55 Suppl 2:21-4.
47. Streit JM, Sader HS, Fritsche T, Jones RN. Dalbavancin activity against selected populations of antimicrobial-resistant gram-positive pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;53:307-10.
48. Goldstein EJ, Citron DM, Meriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernández HT. In vitro activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2149-52.
49. King A, Phillips I, Kaniga K. Comparative in vitro activity of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal, concentration-dependent anti-infective with multiple mechanisms of action against gram-positive bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:797-803.
50. Pace JL, Krause K, Johnston D, Debarov D, Wu T, Farrington L, et al. In vitro activity of TD-6424 against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:3602-4.
51. Barcia-Macay M, Lemaire S, Minueto-Leclercq M-P, Tulkens PM, Van Bambeke F. Evaluation of the extracellular and intracellular activities (human THP-1 macrophages) of telavancin versus vancomycin against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1177-84.
52. Dorr MB, Jabes D, Cavaleri M, Dowell J, Mosconi G, Malabarba A, et al. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55 Suppl 2:25-30.
53. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T, et al. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1298-303.
54. Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of the glycopeptide, dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1633-42.
55. Stryjewski ME, Chu VH, O'Riordan WD, Warren BL, Dunbar LM, Young DM, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:862-7.
56. Stryjewski ME, O'Riordan WD, Lau WK, Pien FD, Dunbar LM, Vallee M, et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1601-7.
57. Shaw JP, Serogy J, Kaniga K, Higgins DL, Kitt M, Barriere S. Pharmacokinetics, serum inhibitory and bactericidal activity and safety of telavancin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:195-201.
58. Sun HK, Duchin K, Nightingale CH, Shaw J-P, Serogy J, Nicolau P. Tissue penetration of telavancin after intravenous administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:788-90.
59. Hegde SS, Reyes N, Wiens T, Vanasse N, Skinner R, McCullough J, et al. Pharmacodynamics of telavancin (TD-6424), a novel bactericidal agent, against gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3043-50.
60. Mouton JW, Schmitt-Hoffmann A, Shapiro S, Nashed N, Punt NC. Use of Monte Carlo simulations to select therapeutic doses and provisional breakpoints of BAL9141. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:1713-8.
61. Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4210-9.
62. Jones RN, Deshpande LM, Mutnick AH, Biedenbach DJ. In vitro evaluation of BAL9141, a novel parenteral cephalosporin active against oxacillin-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:915-32.
63. Hebeisen P, Heinze-Krauss I, Angehrn P, Hohl P, Page MGP, Then RL. In vitro and in vivo properties of Ro 63-9141, a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:825-36.
64. Schmitt-Hoffmann A, Nyman L, Roos B, Schleimer M, Sauer J, Nashed N, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of a novel broad-spectrum cephalosporin (BAL5788) in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2576-80.
65. Soriano F, Fernández-Roblas R, Calvo R, García-Calvo G. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative non-spore-forming gram-positive bacilli to HMR 3647 (RU 66647) and 14 other antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1028-33.