

José Elías García-Sánchez¹,
Enrique García-Merino²,
Ángel Martín-del-Rey³,
Enrique García-Sánchez¹

Antibioterapia para el siglo XXI, antibacterianos para la segunda década. ¿Posibilidades o realidades en un futuro?

¹Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca.

²Departamento de Sanidad. IES Politécnico de Soria.

³Departamento de Matemática Aplicada, E.P.S. de Ávila, Universidad de Salamanca.

RESUMEN

Ante la grave situación planteada por la resistencia de las bacterias a los antibióticos se revisan antibacterianos que por sus propiedades antimicrobianas y por encontrarse en registro o en fase de desarrollo clínico (I, II, III) tienen posibilidades de ser comercializados en años venideros. Su búsqueda se ha realizado investigando en los resúmenes de los libros de actas y páginas web de congresos internacionales de quimioterapia, enfermedades infecciosas y nuevos fármacos. Muchos de los nuevos antibacterianos actúan sobre dianas conocidas y pertenecen a familias ya utilizadas en clínica. La mayor parte actúa sobre grampositivos. Hay alguna sustancia con espectro muy reducido cuya posible utilización minimizaría los efectos biológicos adversos.

Palabras clave: resistencia, nuevos antimicrobianos, estructura química, espectro, estudios clínicos.

Antibiotherapy in the 21st century, antibacterials for the second decade. Possibilities or realities in the future?

ABSTRACT

A review of some antibacterial products is done motivated by the serious situation arisen by the antimicrobial resistance in bacteria. The attention is focus on those drugs with suitable antimicrobial properties that have prospects to be commercialized in the next years because of they are undergoing a clinical development phase (I, II, III).

The search for these antibacterial products has been done by an exhaustive study of conference proceedings and web pages of international congresses on chemotherapy, infectious diseases and new antimicrobial drugs.

Some of the new antibacterial products acts on known

targets, and they belong to already used families. Furthermore, the great majority acts against the gram-positive bacterium. There is also some limited-spectrum antimicrobial drug whose use would minimize the adverse biological effects.

Keywords: Resistance, New antimicrobials agents, Chemical structure, Spectrum, Clinical studies.

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es uno de los grandes desafíos a los que se enfrenta la humanidad. Sus consecuencias sobre la salud humana son tan importantes que la preocupación por su control ha sobrepasado el entorno sanitario, individual o colectivo (sociedades, academias o agrupaciones profesionales de otro tipo), y de las agencias sanitarias nacionales y supranacionales (CDC, ECDC,..., OMS) y ha llegado al mundo político a su más alto nivel y por supuesto a la sociedad. Sirvan como ejemplo la Trans Atlantic Task Force on Antibiotic Resistance que se ha constituido entre Estados Unidos y la Unión Europea y los numerosos artículos que sobre la NDM-1 han aparecido en la prensa a nivel mundial.

La resistencia es un fenómeno genético que adquiere transcendencia clínica cuando los antimicrobianos actúan como agentes selectivos. La resistencia es anterior a los antimicrobianos, estos lo que hacen es permitir que se haga patente. Ya en 1907 Ehrlich describió la aparición de tripanosomas resistentes al atoxil cuando empleaba esta sustancia¹. La introducción, a comienzos de los años cuarenta, de la penicilina trajo como consecuencia la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina, hoy la mayor parte de las cepas son resistentes. Con la comercialización de antibacterianos de mayor espectro ocurrió otro tanto. A la aparición de la resistencia a un antibacteriano la industria ha respondido con el desarrollo de fármacos activos que a su vez acababan seleccionando bacterias con nuevos mecanismos de resistencia que los hacía ineficaces en lo que se ha llamado la "carrera de los antimicrobianos".

En este momento en esta competición las bacterias van ganando. No es nada atrevido decir que hay cepas resistentes a cualquiera de los antimicrobianos introducidos hasta el momento y seguramente, en algunas especies, a casi todos o

Correspondencia:
José Elías García Sánchez
Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología, Facultad de Medicina,
Universidad de Salamanca.
E-mail: joegas@usal.es.

a todos a los que una vez fueron sensibles. La resistencia no solo aparece y se selecciona por el uso de los antimicrobianos sino que además se suma, multiplica, mantiene, transmite, difunde y globaliza dadas las propiedades genéticas de las bacterias. Hablar de microorganismos multirresistentes hoy es habitual y temer por su expansión es una inquietud permanente. No todas las especies tienen el mismo grado de importancia a la hora de evaluar el peso de su resistencia, las más preocupantes son *Enterobacter* spp., *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter baumannii* complex, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., para las que se ha creado el acrónimo ESKAPE, y *Escherichia coli*. El Sistema Europeo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos realiza un seguimiento particular en *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *P. aeruginosa*². De igual forma, no todos los antimicrobianos tienen el mismo poder selectivo de cepas resistentes.

A la situación a la que se ha llegado no sólo ha contribuido los factores derivados del uso de los antimicrobianos (presión selectiva), sino también ha jugado un papel las características de los pacientes (críticos, con alteraciones en la inmunidad, neutropénicos, portadores de catéteres, prótesis, etc), los lugares donde se han utilizado (comunidad, hospital o instituciones cerradas) y especialmente la disminución paulatina y constante del número de antimicrobianos comercializados en los últimos años. Este fenómeno es mundial y bastante homogéneo. En Estados Unidos se ha pasado de 16 antibacterianos introducidos en el periodo de 1983-87 a 1 en el 2008-9³. En España sólo se ha comercializado, en la primera década del presente siglo, linezolid (2001), ertapenem (2002), tigeciclina (2006), daptomicina (2006) retapamulina (2007) y doripenem (2008). De ellos, solo son realmente nuevos, desde un punto de vista estructural y de mecanismo de acción, linezolid, una oxazolidinona, daptomicina, un lipopéptido, y retapamulina, una pleuromutilina, aunque algunas pleuromutilinas ya se han utilizado desde hace años en veterinaria. Únicamente tigeciclina ha supuesto un avance frente a algunas especies de bacilos gramnegativos multirresistentes. Este hecho refleja la necesidad urgente que existe de disponer de nuevos fármacos activos frente a enterobacterias y no fermentadores multirresistentes.

La razón de esta situación está en el abandono de la investigación en el campo de los antibacterianos por parte de muchos laboratorios, alguno de ellos incluso con elevado y prolongado prestigio en este campo de la terapéutica. El tema ha sido objeto de reflexión^{4,5} y se puede afirmar que habría un amplio consenso al afirmar que la falta de rentabilidad económica de los antibacterianos con relación a otros fármacos sería la causa principal de este abandono. Es claro que otros medicamentos tienen ventajas para los productores, muchos son más caros, se emplean crónicamente, es decir, una vez conseguido un tratamiento, el paciente puede estar años con ellos si son eficaces y su uso no suele estar sujeto a restricción. En el caso de los antibacterianos, su precio no es muy elevado y hay que luchar por cada tratamiento,

que habitualmente es de corta duración, porque a diferencia de fármacos dedicados a otras indicaciones normalmente curan. Todo esto en el mejor de los casos, pues a veces, además, tienen que vencer las restricciones a los que se pueden ver sometidos por las políticas de antibióticos de los diferentes hospitales. Todo ello tras haber superado un largo y costoso proceso de investigación preclínica y clínica y las dificultades de registro (cada indicación requiere un ensayo clínico bien diseñado) y haber demostrado su seguridad. Estas últimas circunstancias son las responsables del rechazo de la comercialización de antimicrobianos que parecía que iban a ver la luz en el mercado como iclaprim⁶ y ceftobiprole⁷ o la limitación del uso de telavancina a neumonías nosocomiales por *S. aureus* resistente a metilicina si no hay otras opciones debido a su nefrotoxicidad⁸.

El incremento de la resistencia bacteriana y la disminución de la investigación de nuevos antibacterianos ha llevado a la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) a promover una iniciativa denominada *Bad Bugs Need Drugs 10 X '20'* con el fin de disponer de 10 nuevos antibióticos para 2020^{9,10}.

MÉTODOS

Ante este panorama, el presente trabajo trata de analizar los nuevos antibacterianos, se excluyen los antimicrobianos, que pudieran estar disponibles a lo largo de la segunda década del siglo XXI por sus propiedades antimicrobianas y por encontrarse ya en fase I, II o III de investigación. La estrategia de búsqueda seguida ha sido localizarlos en los resúmenes de congresos de quimioterapia, enfermedades infecciosas (ICCAC, IDSA, ECCMID, ICC) y de nuevos fármacos y comprobar en <http://clinicaltrials.gov> o en las páginas del propio laboratorio si las sustancias encontradas estaban en fase I, II o III de investigación.

La investigación, en este tipo de fármacos, ya no la llevan a cabo sólo las grandes compañías farmacéuticas sino también las pequeñas empresas de biotecnología. Los campos de investigación se centran en sustancias que actúan en dianas conocidas y en nuevos puntos de acción. Los nuevos preparados se están buscando tanto en el medio natural, en diferentes seres vivos, como en el campo de la síntesis química. En el primer caso, con la vía semisintética se pueden mejorar las propiedades de antimicrobianos conocidos. Se han comunicado fármacos que tienen una estructura totalmente nueva como otros que son derivados o análogos de otros ya conocidos. La búsqueda de inhibidores de los mecanismos de resistencia es una de las líneas que se está explorando.

Además, en el campo de los antibacterianos tradicionales, se está investigando la utilidad de viejas estrategias, como son los bacteriófagos¹¹ e inmunoglobulinas¹² y en nuevas como anticuerpos monoclonales¹³, inhibidores de las bombas de eflujo¹⁴ y moléculas antisentido¹⁵. El desarrollo de nuevas vacunas es imprescindible para lograr el control de muchas enfermedades infecciosas. Estos aspectos no se analizarán en el presente trabajo.

NUEVOS ANTIMICROBIANOS

Cefalosporinas

Ceftarolina (PPI-0903, T-91825, TAK-599) es una aminotiazol oximino cefalosporina obtenida por semisíntesis y de 5ª generación por su actividad sobre *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). Ha sido desarrollada por AstraZeneca, Forest Laboratories y Takeda Pharmaceuticals. Se administra por vía IV como un profármaco, ceftarolina fosamil (figura 1). Como otros betalactámicos inhibe la síntesis del peptidoglicano. Tiene afinidad por la PBP2a y PBP2x, lo que explica respectivamente su actividad en SARM y *S. pneumoniae* resistente a penicilina (SPRP). En su espectro incluye además enterobacterias (no productoras de BLEEs, AmpC desreprimida, para cubrir esta carencia se está estudiando su asociación con avibactam y carbapenemasas), *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp. y *Moraxella catarrhalis*. No es activa sobre *P. aeruginosa*, *A. baumannii* complex y *Stenotrophomonas maltophilia*. En 2010 la FDA aprobó su uso en neumonía de la comunidad (NAC) y en infecciones de piel y partes blandas (IPPB)¹⁶. Se encuentra en fase de autorización en la EMA.

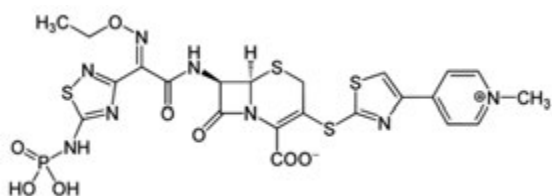


Figura 1

Ceftarolina fosamil

Ceftolozana (FR264205, CXA-101) es una aminotiazol oximino cefalosporina (figura 2) obtenida por semisíntesis y de 3ª generación con elevada actividad antipseudomonas. Fue sintetizada por Astellas Pharma, Inc. y desarrollada por Calixa Therapeutics Inc, que hoy pertenece a Cubist Pharmaceuticals. Se administra por vía IV. Como otros betalactámicos inhibe la síntesis del peptidoglicano. En su espectro incluye *P. aeruginosa*, frente a la que es más activa que otros betalactámicos, actividad que no se incrementa con tazobactam¹⁷, enterobacterias [no productoras de BLEES, para cubrir esta carencia se está estudiando su asociación con tazobactam (CXA-201), 2/1, AmpC desreprimida y carbapenemasas]¹⁸. Es activa frente a cepas de *P. aeruginosa* con eflujo (CMI 0,5–2 mg/L) y total desrepresión de AmpC (CMI 4 mg/L)¹⁹. Se han terminado dos estudios en fase II, uno en infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc) frente a ceftazidima y el otro en IIA junto con tazobactam (CXA-201) y metronidazol, comparado con meropenem²⁰. En 2011 se han iniciado estudios

en fase III en ITUc frente a levofloxacino y en infecciones intraabdominales (IIA) complicadas²¹.

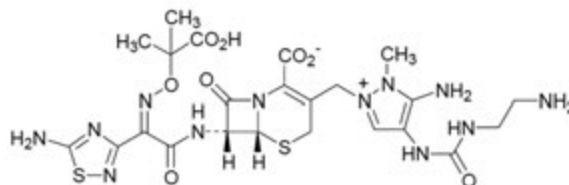


Figura 2

Ceftolozana

Penem

Faropenem medoxomil, es un penem oral (figura 3), no aprobado ni por la FDA ni por la EMA, y comercializado en Japón. Tiene amplio espectro aunque no es activo frente a *E. faecium*, *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*²². En ClinicalTrials.gov existen registrados dos ensayos clínicos uno en fase II en otitis media aguda (OMA) y otro en fase III en bronquitis crónica frente a placebo que se han terminado y completado²³.

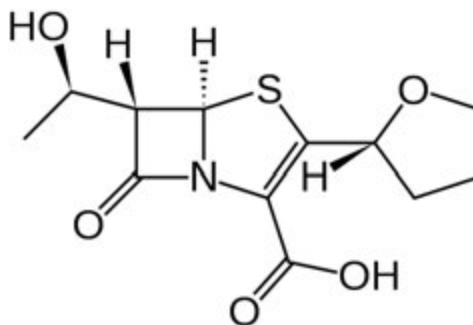


Figura 3

Faropenem medoxomil

Sulopenem (CP-70,429), es un penem parenteral oral [Sulopenem etzadroxil (PF-03709270), prodroga] (figura 4). Descubierta y desarrollada por Pfizer. Tiene amplio espectro aunque no es activo frente a *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*. Se han realizado estudios en fase I y II en NAC que se han completado. Se desconoce el futuro de la molécula tras decidir Pfizer cancelar la investigación en 2010²⁴.

Carbapenems

Aunque se han desarrollado numerosos carbapenem²⁵ no se está realizando con ninguno de ellos ensayos clínicos en occidente.

Tebipenem pivoxil es un carbapenem oral en desarrollo en Japón (fases II y III, ORL y neumonía bacteriana).

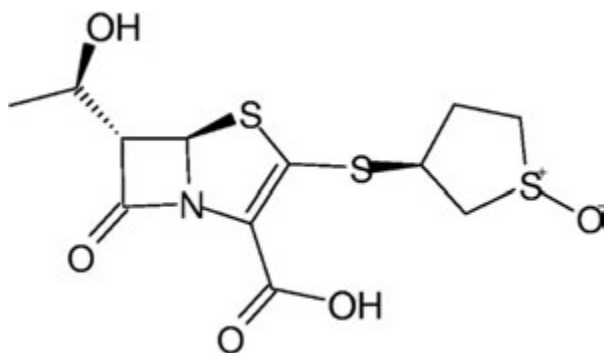


Figura 4

Sulopenem

Razupenem (SM-216601, SMP601, PZ601, PTZ601) es un carbapenem con buenas características antimicrobianas pero Novartis ha cancelado su investigación por los efectos secundarios que produce²⁶.

Sulfactams

Son antimicrobianos estructuralmente relacionados con los monobactams.

BAL30072 es un monosulfactam, un sideróforo análogo al tigemonam. Tiene un radical dihidropiridona sideroforo que favorece la penetración del antimicrobiano (figura 5)²⁷. Ha sido desarrollado por Basilea Pharmaceutica²⁸. Como otros betalactámicos inhibe la síntesis del peptidoglicano. Tiene afinidad por la PBP 1a, PBP 1b y PBP 3. Su espectro se limita a bacterias gramnegativas, enterobacterias, *P. aeruginosa* (CMI₉₀ 8 mg/L) y *Acinetobacter* spp. (CMI₉₀ 4 mg/L) incluidas en ambos casos cepas resistentes a carbapenem, *S. maltophilia* (CMI₉₀ 2 mg/L) y *Burkholderia* spp. (CMI₉₀ 0,125 mg/L). Presenta actividad sobre muchas cepas de enterobacterias resistentes a carbapenem por producción de carbapenemasas de las clases A, B y D. Su actividad es menor en cepas con alto nivel de expresión de BLEEs de la clase A y D y de cefalosporinasas de la clase C²⁷. En estudios de fase I ha demostrado que es bien tolerado²⁸.

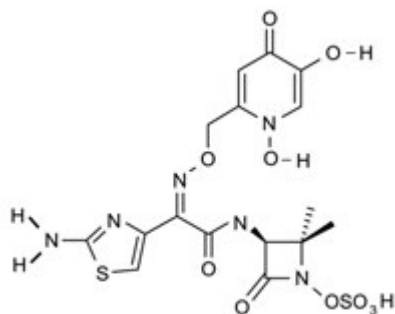


Figura 5

BAL30072

Inhibidores de las betalactamasas

Aunque se han desarrollado numerosos inhibidores de betalactamasas^{29,30} pocos se han introducido en clínica y ninguno activo frente a las betalactamasas de la clase B, C y D. En este momento al menos existen dos moléculas que pudieran llegar a comercializarse, ambas, a diferencia de las que existen en el mercado, no tienen una estructura betalactámica.

Avibactam (AVE1330A, NLX 104), tiene una estructura bicíclica (figura 6). Descubierta por Aventis ha sido desarrollada por Novexel que ha sido adquirida por AstraZeneca³¹. Este último y Forest Laboratories lo están estudiando asociado a ceftazidima y con ceftarolina. Inhibe betalactamasas de la Clase A, incluidas BLEEs y carbapenemasas (KPC), C (AmpC) y D (OXA)^{32,33,34,35}. Ha mostrado sinergismo con piperacilina, cefalosporinas, aztreonam e imipenem³³. En estudios de fase II se ha estudiado asociado a ceftazidima en ITUc frente a comparadores adecuados y en IIAc (+ metronidazol) vs meropenem³⁶. Se está estudiando asociado a ceftarolida en ITUc en comparación a doripenem. En fase III se ha comenzado un estudio en IIAc en el que asociado a ceftazidima y metronidazol se compara con meropenem³⁷ y en infección ITUc³⁸.

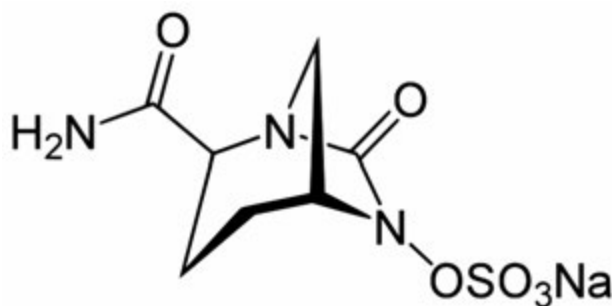


Figura 6

Avibactam

MK-7655 tiene un núcleo bicíclico idéntico a avibactam del que deriva (figura 7). Desarrollado por MSD³⁹. Inhibe a betalactamasas de la clase A, incluidas BLEEs y KPC, y C. Muestra sinergismo con imipenem en *P. aeruginosa* resistentes⁴⁰. Se ha completado un estudio en fase I y se han diseñado dos para la II en los que se compara asociado a imipenem-cilastatina con imipenem-cilastatina más placebo en ITUc e IIAc⁴¹.

BLI-489 es un penem (figura 8) que inhibe betalactamasas de la clase A (incluidas BLEEs), C y D. Es más activo que tazobactam asociado a piperacilina⁴². Obtenido por Wyeth. Aunque se han realizado estudios en fase I su desarrollo aparentemente está interrumpido⁴³.

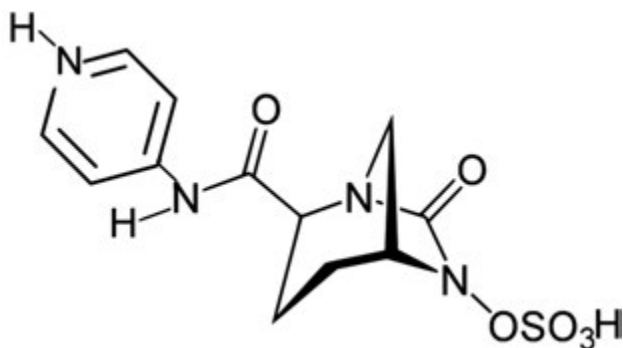


Figura 7

MK-7655

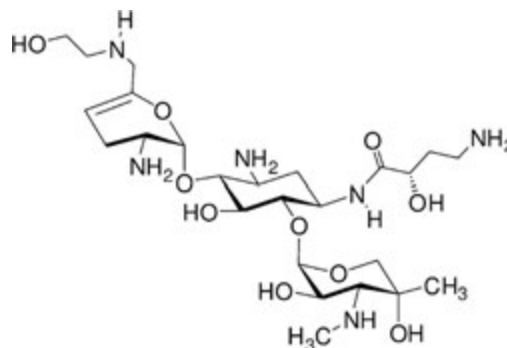


Figura 9

Plazomicina

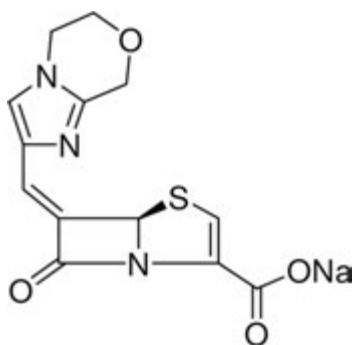


Figura 8

BLI-489

Aminoglicósidos

De 2005 a 2010 se han obtenido numerosos derivados con los que se ha realizado investigaciones preclínicas. La posibilidad de su uso por vía general se ha limitado por la toxicidad⁴⁴. De todos, sólo existen estudios clínicos con plazomicina⁴⁵ que se considera un neoglicósido (nuevo aminoglicósido).

Plazomicina (ACHN-490) es un derivado semisintético de la sisomicina (figura 9) desarrollado por Achoagen Inc. Como otros aminoglicósidos inhibe la síntesis proteica. En su espectro incluye enterobacterias⁴⁶, *P. aeruginosa*, frente a la que presenta una actividad similar a amikacina, *A. baumannii*, más activa que otros aminoglicósidos^{46, 47} y *S. aureus*⁴⁶ incluso cepas resistentes a meticilina⁴⁸. Activa frente a enterobacterias resistentes a aminoglicósidos, salvo proteus indol + y *Proteus mirabilis*. Resiste a las enzimas inactivantes de aminoglicósidos pero las cepas que producen una armA metilasa ribosómica son resistentes⁴⁶. Inhibe a las enterobacterias resistentes a carbapenem a concentraciones iguales o inferiores a 2 mg/L salvo a las productoras de NDM-1⁴⁹. Existen estudios en fase I iniciados y completados y se iniciado uno en fase II en la que se compara con levofloxacino en ITUc y pielonefritis aguda⁴⁵.

Tetraciclinas

La introducción de la tigeciclina ha abierto el interés por la consecución de nuevas tetraciclinas que además de aumentar el espectro, resistir a la resistencia por protección y expulsión activa presenten mejores características farmacocinéticas.

Amadaciclina/ Omadaciclina (PTK 0796), es una aminometilciclina (figura 10), derivada de la minociclina administrable por vía oral. Obtenida por Paratek Pharmaceuticals Inc. está siendo desarrollada por Novartis⁵⁰. Como otras tetraciclinas inhibe la síntesis proteica. Tiene un amplio espectro que abarca grampositivos incluyendo *S. aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina y neumococos resistentes a penicilina, y gramnegativos: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*⁵¹. Existe un estudio en fase II en IPPBc completado⁵² y está planificado uno en fase III comparando con linezolid⁵³.

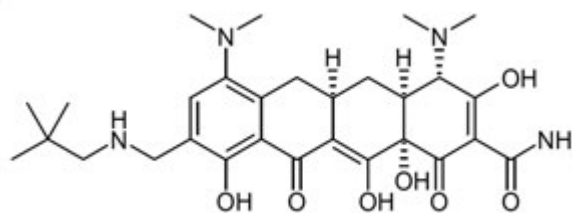


Figura 10

Amadaciclina/ Omadaciclina

TP-434 es una fluorociclina (figura 11), administrable por vía IV y con posibilidades de aplicación oral desarrollada por Tetrphase Pharmaceuticals⁵⁴. Como otras tetraciclinas inhibe la síntesis proteica. Tiene un amplio espectro que abarca grampositivos, incluso multiresistentes, gramnegativos, incluso multiresistentes pero no *Pseudomonas*, anaerobios y bacterias atípicas. Es más activa que tigeciclina⁵⁵. En fase I ha demostrado ser segura⁵⁴, se han iniciado estudios en fase II en infecciones intraabdominales complicadas comparada con ertapenem⁵⁶.

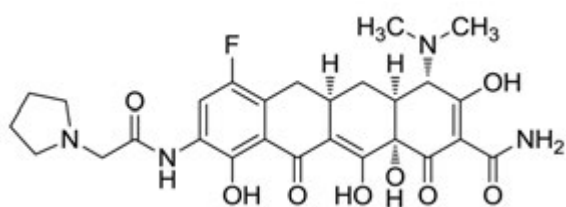


Figura 11

TP-434

Lipoglicopéptidos

Oritavancina es un antibiótico semisintético obtenido a partir de un análogo de la vancomicina (figura 12) aplicable por vía IV, no se absorbe por vía oral. Obtenido por Eli Lilly ha sido desarrollado por InterMune, Targanta Therapeutics Corporation y últimamente por The Medicine Co⁵⁷. Es bactericida, concentración dependiente, inhibe la síntesis de la pared celular y altera la membrana citoplasmática. Su espectro se limita a bacterias grampositivas: *S. aureus* [incluidas cepas de sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA), de sensibilidad intermedia a vancomicina heterogénea (hVISA), resistentes (VRSA) y de variante de colonia pequeña], estafilococos coagulasa negativos sensibles o no a meticilina, estreptococos, *S. pneumoniae* (sensible o resistente a penicilina) *E. faecalis* (sensibles a vancomicina y resistentes por *vanB*), *E. faecium* (sensibles a vancomicina y resistentes por *vanA* y *vanB*) y *Clostridium* spp., incluido *C. difficile*^{57, 58, 59}. Se fija a los plásticos por lo que las pruebas de sensibilidad hay que determinarlas con polysorbate 80⁶⁰. The Medicines Company ha comenzado estudios en fase III en IPPB agudas comparando una dosis única (tiene una semivida de eliminación muy prolongada) con vancomicina⁶¹.

Dalbavancina (A-A-1, BI 397) es un antibiótico semisintético obtenido a partir de un glucopéptido análogo de la teicoplanina (A40926)⁶² (figura 13) aplicable por vía IV, no se absorbe por vía oral. Inhibe la síntesis de la pared celular y altera la membrana citoplasmática. Obtenido por Biosearch Italia Spa ha sido desarrollado por Vicuron Pharmaceuticals, Inc., Pfizer⁵⁷ y últimamente por Durata Therapeutics⁶³. Es bacterici-

da, concentración dependiente, inhibe la síntesis de la pared celular y altera la membrana citoplasmática. Su espectro se limita a bacterias grampositivas: *S. aureus* (SAMS, SAMR, VISA), estafilococos coagulasa negativos sensibles o no a meticilina *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp. sensibles a vancomicina y *Clostridium* spp., incluido *C. difficile*^{57, 64, 65}. Durata Therapeutics ha comenzado dos estudios en fase III en IPPB (infecciones de piel y partes blandas graves) en los que que compara dos dosis de dalbavancina IV (días 1 y 8 por su prolongada semivida de eliminación) con vancomicina (con posibilidad de cambio a linezolid) y vancomicina o linezolid⁶⁶.

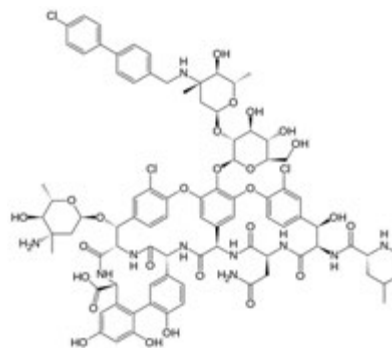


Figura 12

Oritavancina

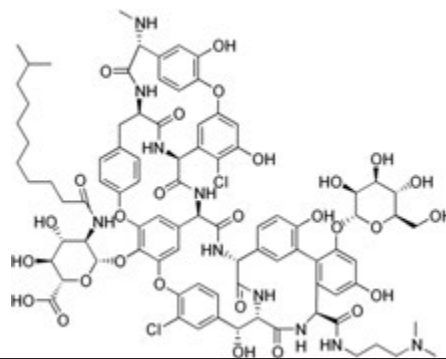


Figura 13

Dalbavancina

Lipopéptidos cíclicos

CB-183, 315, es un análogo de la daptomicina (figura 14) administrable por vía oral obtenido por Cubist Pharmaceuticals⁶⁷. Actúa alterando el potencial de membrana y es bactericida⁶⁸. Tiene un espectro que se limita a los grampositivos, incluido *C. difficile*⁶⁹. Carece de actividad frente a anaerobios gramnegativos y enterobacterias por lo que su impacto ecológico intestinal es muy bajo, por lo que es un agente con buenas características para tratar *C. difficile*⁷⁰. Se ha completado un estudio en fase II que lo compara a vancomicina en diarrea

asociada a antimicrobianos con resultados positivos⁷¹. Pendiente de decisión de continuar o no la fase III⁶⁸.

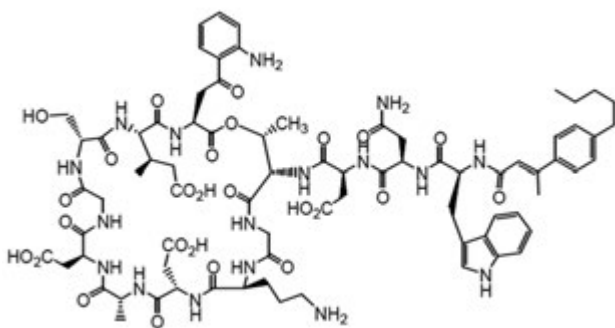


Figura 14

CB-183,315

Friulimicina B (HMR 1043) es un análogo de la daptomicina (figura 15), administrable por vía IV obtenido de *Actinoplanes friulensis* por Aventis y está siendo desarrollado por MerLion Pharma⁷². Actúa interfiriendo la síntesis de la pared celular formando un complejo, dependiente del calcio, con el transportador fosfato de bactoprenol C55-P, un mecanismo distinto al de daptomicina. Su actividad no se afecta de forma significativa por el surfactante⁷³. Inhibe a bajas concentraciones (CMI₅₀ iguales o inferiores a 8 mg/L) bacterias grampositivas incluidas las resistentes a otros antibióticos, como *S. aureus*, SARM, *Staphylococcus epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*⁷⁴ y anaerobios, incluido *C. difficile*, con la excepción de *Eubacterium* spp.⁷⁵. Se ha completado un estudio en fase I en NAC⁷⁶.

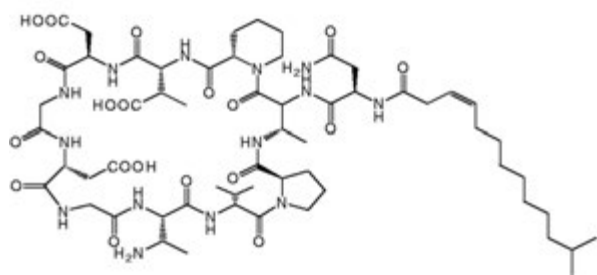


Figura 15

Friulimicina B

Tiopéptidos

LFF571 (figura 16) es un derivado de GE2270 A o MDL 62,879, un tiopéptido natural obtenido de *Planobispora rosea*⁷⁷. No se absorbe por vía oral. Está siendo desarrollado por

Novartis. Inhibe la síntesis proteica uniéndose al factor de elongación Tu. Inhibe a bajas concentraciones (0,5 mg/L o menos) a grampositivos anaerobios (*C. difficile*, *C. perfringens*, *C. innocuum*, *C. ramosum*, *Eggerthella lenta*, *Eubacterium* spp., *Finigoldia magna*, *Parvimonas micra* y *Peptostreptococcus anaerobius* grupo) no *Bifidobacterium* spp. y algunas cepas de *Lactobacillus* spp., algunos gramnegativos anaerobios (*Porphyromonas uenonis* y *P. asaccharolytica*), *E. faecalis*, *E. faecium* y *S. aureus*⁷⁸. Se está llevando a cabo un estudio en fase II en pacientes con infecciones moderadas por *C. difficile* en comparación con vancomicina⁷⁹.

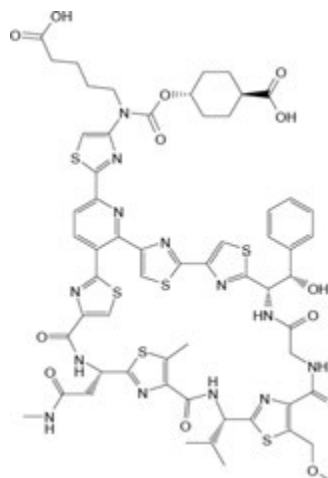


Figura 16

LFF571

Pleuromutilinas

La pleuromutilina (figura 17) es un antibiótico natural obtenido en 1951 a partir de *Clitopilus scyphoides* (anteriormente *Pleurotus mutilis*) y *Clitopilus passeckerianus* (anteriormente *Pleurotus passeckerianus*), inhiben la síntesis proteica interaccionando con el rRNA 23S de la subunidad ribosómica 50S, no presenta resistencia cruzada con macrólidos y lincosamidas, y su espectro incluye a estafilococos y estreptococos y patógenos respiratorios^{80, 81}.

Se han desarrollado pleuromutilinas semisintéticas como tiamulin (1979) y valnemulin (1979) que se han usado en veterinaria o retapamulina (2007) de uso tópico cutáneo en humanos⁸⁰. Nabriva Therapeutics está investigando nuevos derivados tanto para uso sistémico como tópico^{82, 83}.

BC-3781 (figura 18), se está desarrollando para uso humano tanto por vía oral como intravenosa⁸². Su espectro incluye grampositivos (*S. aureus*, incluidas las cepas con resistencia a meticilina, estafilococos coagulasa negativa, estreptococos, *E. faecium*, incluidas las cepas con resistencia a vancomicina)⁸⁴ y patógenos respiratorios (*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*)⁸⁵. Es bien tolerada y alcanza buenos niveles en sangre y tejidos. En fase II (terminada) se ha

comparado con vancomicina en IPPB agudas⁸⁶ con resultados positivos y buena tolerancia. Nabriva proyecta una fase III en NAC e IPPB agudas⁸².

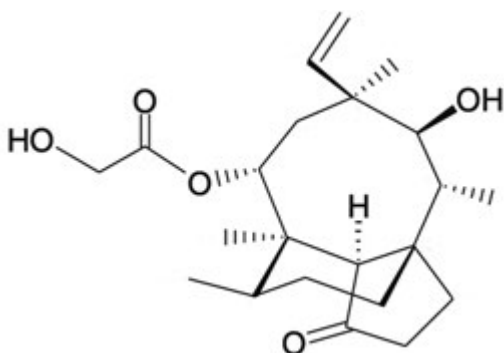


Figura 17

Pleuromutilina

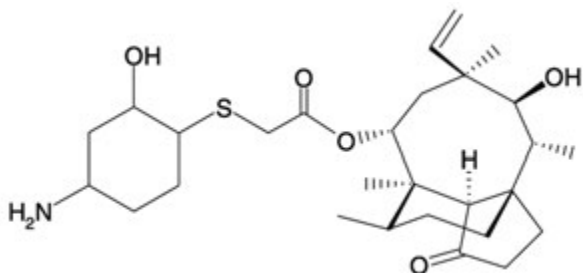


Figura 18

BC-3781

Quinolonas

Se han sintetizado numerosas quinolonas, fluoroquinolonas, análogos e híbridos con otros antimicrobianos, algunas para uso tópico. En general han mejorado, con relación a las introducidas en clínica, su actividad frente a grampositivos y en algunas sobre *Mycobacterium tuberculosis*. Muchas se encuentran en estadio preclínico de investigación y sólo algunas en fase de desarrollo clínico⁸⁷.

Nemonoxacino (TG-873870), es una quinolona no fluorada oral e IV. Posee un radical ciclopropilo en 1 y uno metoxi en 8 como moxifloxacino (figura 19). Descubierta por The Procter & Gamble Company (adquirida por Warner Chilcott) está siendo desarrollada por TaiGen Biotechnology Co. Ltd⁸⁸. Su espectro es similar al de las quinolonas fluoradas. Es muy activa en cocos grampositivos, al menos cuatro veces más que levofloxacino y moxifloxacino en SAMR comunitarios, *S. epidermidis* sensibles y resistentes a meticilina, *S. pneumoniae* sensibles y resistentes a penicilina y *E. faecalis*⁸⁹. Es posible que

su mayor actividad sobre cocos grampositivos se deba a que en estos actúa sobre la girasa en lugar de sobre la topoisomerasa IV⁹⁰. Su actividad sobre bacilos gramnegativos (enterobacterias, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*) no está mejorada con relación a otras quinolonas⁸⁹. Se han acabado estudios en fase II en NAC frente a levofloxacino y en pie diabético. Además se han comenzado estudios en fase III en NAC usando levofloxacino como comparador⁹¹. En NAC ha demostrado ser tan eficaz como levofloxacino⁹².

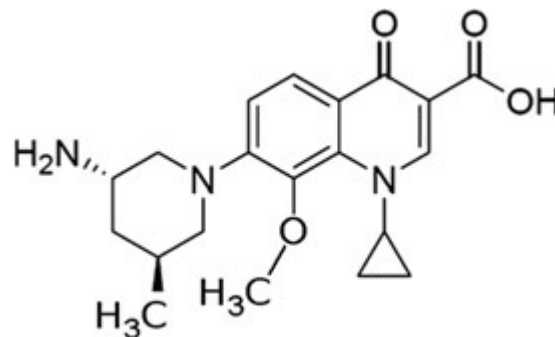


Figura 19

Nemonoxacino

Ozenoxacino (T-3912, GF-001001-00), es también una quinolona no fluorada que se usa por vía tópica. Posee un radical ciclopropilo en 1 como ciprofloxacino (figura 20). Descubierta por Toyama Chemical Co Ltd ha sido adquirida para su desarrollo por Ferrer Internacional SA. Incluye en su espectro a *S. aureus*, tanto sensible como resistente a la meticilina y a ofloxacino, *Streptococcus pyogenes* y *Propionibacterium acnes*⁹³. Tras terminar un estudio en fase II⁹⁴ está proyectado un estudio en fase III que comparará azenoxacino al 1% en crema con placebo en pacientes con impétigo⁹⁵.

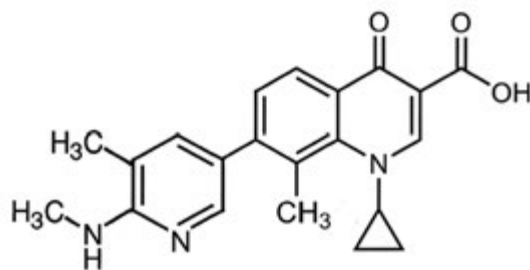


Figura 20

Ozenoxacino

Finafloxacino (BAY35-3377), es una quinolona fluorada con un radical ciclopropilo en 1 y uno ciano en 8, relacionada con moxifloxacino (figura 21). Oral, IV y tópica oftálmica. Desarrollada por Bayer que a licenciado a MerLion Pharma-

ceuticals⁹⁶. A diferencia de otras fluorquinolonas aumenta su actividad de 4 a 8 veces a pH ácido (pH 5.0 and 6.0), lo que la hace ideal para infecciones que se localicen en un medio ácido⁹⁷. En esta situación es más activa que ciprofloxacino y otras quinolonas en enterobacterias, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *Neisseria gonorrhoeae*⁹⁷, *A. baumannii*⁹⁸, *Helicobacter pylori*⁹⁹ y la mayoría de los cocos grampositivos⁹⁷. En *E. coli* su actividad no se afecta por QepA1 y AAC(6')-Ib-cr. Es más activa que ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino frente a las cepas que expresan *qepA* y *qnrA1* y *qnrB1* y *qnrS1* y *aac (6')-Ib-cr*, solos o en combinación con mutaciones cromosómicas de resistencia a fluorquinolonas¹⁰⁰. Se han terminado dos estudios en fase II, uno en ITU de vías bajas comparando con ciprofloxacino y otro en infección por *H. pylori*, finafloxacino más esomeprazol y finafloxacino más amoxicilina¹⁰¹.

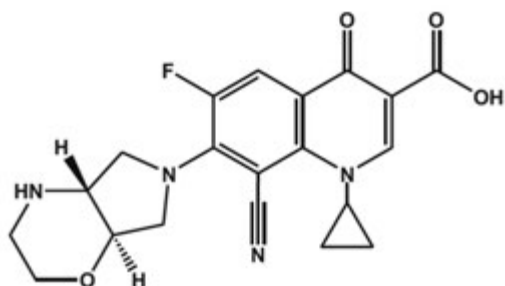


Figura 21

Finafloxacino

Prulifloxacino (NM394) es una quinolona fluorada pró-fármaco del ulifloxacino (NM394) (figura 22). Sintetizado por Nippon Shinyaku Co., Ltd. y licenciado a varias compañías¹⁰². Su espectro es similar al de otras fluorquinolonas. Ulifloxacino es ligeramente más activo que ciprofloxacino y levofloxacino en gramnegativos. En grampositivos es tan activo como moxifloxacino¹⁰³. Frente a enteropatógenos (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp. y *Plesiomonas* spp.) es de 2 a 4 veces más activo que ciprofloxacino, aunque algunas cepas de *Aeromonas* spp., *Campylobacter*

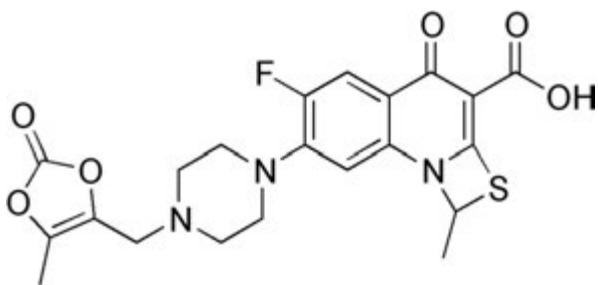


Figura 22

Prulifloxacino

spp. y *E. coli* presentan CMI's iguales o superiores a 4 mg/L¹⁰⁴. Hasta la fecha se ha comercializado en Japón y varios países europeos¹⁰². Está en marcha un estudio en fase II en el que se compara con fosfomicina en la profilaxis de la ITU y se han completado estudios en fase III en el tratamiento de la diarrea del turista¹⁰⁵.

Zabofloxacino (DW-224a, PB-101) es un ciclopropil fluoronaftiridona (figura 23). Sintetizada por Dong Wha Pharmaceutical Industry, Ltd está siendo desarrollada por IASO Pharma Inc.¹⁰⁶. Su espectro es similar al de otras fluorquinolonas e incluye a bacterias grampositivas y gramnegativas comprendiendo a *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Es más activa que otras quinolonas en grampositivos y menos en enterobacterias y *P. aeruginosa*¹⁰⁷. En *S. pneumoniae* es más activa que gemifloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino, levofloxacino y ciprofloxacino tanto en cepas sensibles como resistentes a quinolonas y es bactericida¹⁰⁸. Más activa que ciprofloxacino en *N. gonorrhoeae*¹⁰⁹. Se ha terminado la fase I y está en marcha un estudio en fase II comparativo con levofloxacino en NAC¹¹⁰.

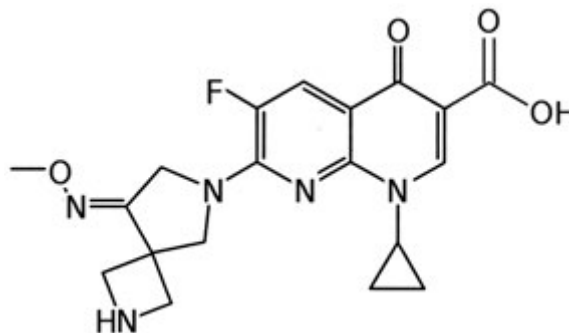


Figura 23

Zabofloxacino

JNJ-Q2 o JNJ-32729463 es una fluorquinolona con un radical ciclopropilo en 1 y uno metoxilo en 8 (figura 24), como moxifloxacino, administrable por vía oral e IV. Sintetizada por Johnson & Johnson está siendo desarrollada por Furiex Pharmaceuticals^{111, 112}. Su espectro es similar al de otras fluorquinolonas,

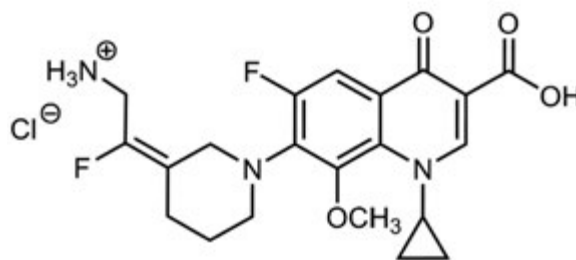


Figura 24

JNJ-Q2

incluye bacterias grampositivas, enterobacterias, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *Legionella spp.*, bacterias atípicas y anaerobios^{112, 113, 114, 115}. Es más activa que moxifloxacino, levofloxacino y ciprofloxacino en grampositivos¹¹⁴, en *S. pneumoniae* de 16 a 32 veces más que moxifloxacino^{113, 115} y hasta 32 veces en SAMR, incluyendo cepas resistentes a otras quinolonas^{113, 114}. Su actividad frente a enterobacterias es similar a la de moxifloxacino y en *P. aeruginosa* a la de levofloxacino¹¹³. *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *E. coli* presentan menor frecuencia de resistencia espontánea que a otras quinolonas¹¹³. En un estudio en fase II se ha comparado con moxifloxacino en NAC que requieren ingreso y en otro con linezolid en IPPB complicadas¹¹⁶. En este los resultados fueron de no inferioridad¹¹⁷.

Delafloxacino (WQ-3034, ABT-492, RX-3341) es una fluorquinolona con radical amino difluoro piridina y cloro en 1 (figura 25). Sintetizada por Wakunaga Pharmaceutical Co ha sido desarrollada por Abbott y en la actualidad por Rib-X Pharmaceuticals¹¹⁸. Su espectro abarca bacterias grampositivas (estafilococos, estreptococos, enterococos y *Listeria monocytogenes*), enterobacterias, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*¹¹⁹, *Acinetobacter spp.*¹²⁰, anaerobios, *C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella spp.*, *H. pylori*, bacterias anaerobias¹¹⁹, otros micoplasmas, ureaplasmas¹²¹ y *C. pneumoniae*¹²². Es más activa que ciprofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino frente a *S. aureus*, *S. pneumoniae*, otros estreptococos, frente a los que presenta CMI's bajas incluso en cepas resistentes a levofloxacino, SAMR y *S. pneumoniae* resistente a penicilina y enterococos. No mejora a ciprofloxacino en enterobacterias, *P. aeruginosa* y otros bacilos no fermentadores¹²⁰. Se han realizado estudios en fase II en IPPB comparándolo con linezolid y vancomicina en un caso y con tigeciclina en formas complicadas, ambos están completados¹²³. Además están terminados otros dos en fase II en bronquitis y NAC y se ha iniciado uno en fase I para una nueva formulación¹¹⁸.

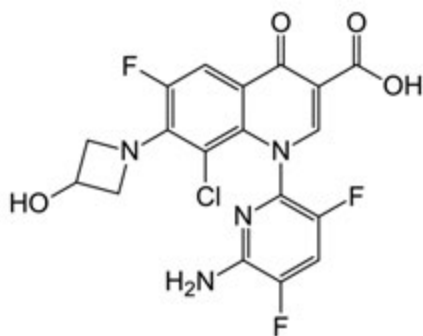


Figura 25

Delafloxacino

Oxazolidinonas

Radezolid (Rx-01_667, RX-1741) es una biariloxazolidinona (figura 26) oral e IV. Desarrollada por Rib-X Pharmaceu-

ticals, Inc.¹²⁴. Su espectro incluye cocos grampositivos: neumococos, estafilococos y enterococos, y bacterias gramnegativas exigentes: *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. En *S. pneumoniae* es hasta 8 veces más activo que linezolid, en *S. aureus* sensible a meticilina de 2 a 4 veces, en los resistentes ligeramente superior, en estafilococos coagulasa negativos hasta 4 veces y en *E. faecalis* sensible o resistente a vancomicina hasta 4 veces¹²⁵. Presenta CMI's de 0,5-4 mg/L en cepas resistentes a linezolid por mutación cromosómica y por *cfr* metiltransferasa¹²⁶. Es bacteriostática frente a SAMR y enterococos y generalmente bactericida frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*¹²⁵. Su espectro (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*) la hace sugestiva para tratar infecciones respiratorias. Se han completado sendos estudios en fase II en NAC e IPPB no complicadas, este último comparado con linezolid¹²⁷.

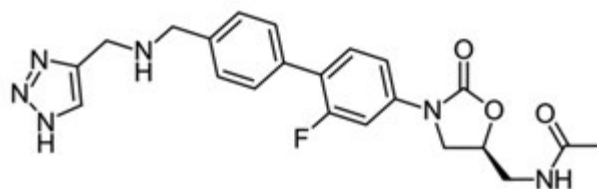


Figura 26

Radezolid

Tedizolid [anteriormente torezolid (DA-7218, TR-700)] es una tetrazol-pyridin oxazolidinona oral e IV. Es la parte activa de la prodroga DA-7157 o TR-701 (fosfato de tedizolid) (figura 27). De Dong-A Pharmaceutical Company que está desarrollando con Trius Therapeutics, Inc.¹²⁸. En su espectro incluye cocos grampositivos (*Staphylococcus spp.*, sensibles o resistentes a meticilina, *Streptococcus spp.* y *Enterococcus spp.* sensibles o resistentes a vancomicina), *H. influenzae*, *M. catarrhalis*

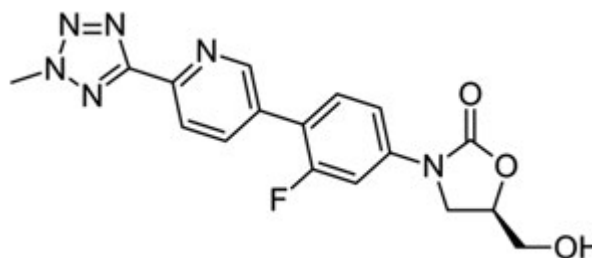


Figura 27

Tedizolid

y anaerobios^{129, 130}. Es de 4-8 veces más activo que linezolid sobre estafilococos, 4 en enterococos y estreptococos, 2 sobre *M. catarrhalis* y *H. influenzae* y 4 en anaerobios. Es activo frente a cepas de *Staphylococcus* spp. resistentes a linezolid¹³¹. Presenta CMI₉₀ de 0,25-4 mg/L en cepas resistentes a linezolid por mutación cromosómica y de 0,5 mg/L por *cfr* metiltransferasa¹²⁶. Se han completado estudios en fase II en el que se comparó con linezolid en IPPB agudas y se ha comenzado uno en fase III del mismo tipo^{132, 133}.

Cetólidos

Cetromicina (A-195773, A-195773-0, A-1957730, Abbott-195773, ABT 773), es un derivado semisintético de la eritromicina A, es un cetólido oral que posee un carbamato entre C-11 y C-12 y una cadena insaturada con un anillo de quinolina en C-6. (figura 28) y como ésta, actúa inhibiendo la síntesis proteica uniéndose a la molécula 23S de la fracción ribosómica 50S. Obtenido por Abbott Laboratories está siendo desarrollado por Advanced Life Sciences, Inc.¹³⁴. En su espectro se incluyen la mayoría de los patógenos respiratorios *S. pyogenes* (sensible o resistente a macrólidos por ErmA inducible y Mef A), *S. pneumoniae* (sensible o resistente a macrólidos por Mef y ErmB), *H. influenzae* (CMI₉₀ 4 mg/L), *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*¹³⁵ y *C. pneumoniae*¹³⁶. Además incluye otros cocos grampositivos como estafilococos (no los que presentan resistencia constitutiva a macrólidos) y enterococos sensibles a macrólidos, algunas especies de *Corynebacterium*, *L. monocytogenes*, *N. gonorrhoeae*, *H. pylori* sensible a macrólidos, *B. burgdorferi*¹³⁵, *Bacillus anthracis*¹³⁷, *Yersinia pestis*¹³⁸ y *Francisella tularensis*¹³⁹. Se ha estudiado en fase III en NAC comparándola con claritromicina¹⁴⁰. En 2009 la FDA rechazó la autorización para el uso en NAC¹⁴¹, a pesar de que los resultados obtenidos fueron de no inferioridad¹⁴². La FDA la considera un fármaco huérfano para la profilaxis del carbunco inhalado, peste y tularemia¹⁴³.

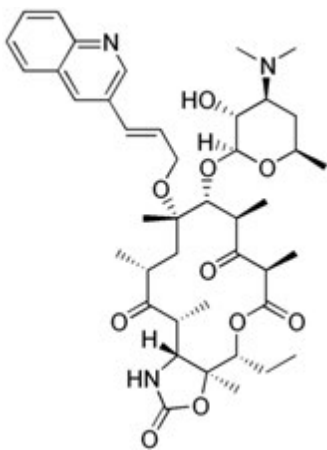


Figura 28

Cetromicina

Moditromicina (EDP-420, S-013420), es un derivado de la eritromicina A, es un cetólido biciclólido, posee en un enlace oxima entre 6 y 11 al que se une una piridina unida con un imidazol, además en posición 9 tiene un radical oxima (figura 29). Se ha desarrollado para su administración oral e intravenosa. Actúa inhibiendo la síntesis proteica uniéndose a la molécula 23S de la fracción ribosómica 50S. Obtenido por Enanta Pharmaceuticals¹⁴⁴, laboratorio que lo está desarrollando con Shionogi & Co., Ltd. En su espectro incluye la mayoría de los patógenos respiratorios: *S. pyogenes* (sensible o resistente a eritromicina por ErmA o Mef A), *S. pneumoniae* (sensible o resistente a eritromicina por MefF o/y ErmB), *H. influenzae* (CMI₉₀ 8 mg/L)^{145, 146, 147}, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae* (sensible eritromicina), *C. pneumoniae*¹⁴⁶ y *L. pneumophila*¹⁴⁸. Además presentan CMI₉₀ bajas otros *S. aureus* (sensibles a eritromicina o con resistencia inducible)¹⁴⁷ y estafilococos coagulasa negativos sensibles a eritromicina¹⁴⁶. Existe un estudio en fase II, cuyo estado es desconocido, en el que se compara con telitromicina en NAC¹⁴⁹.

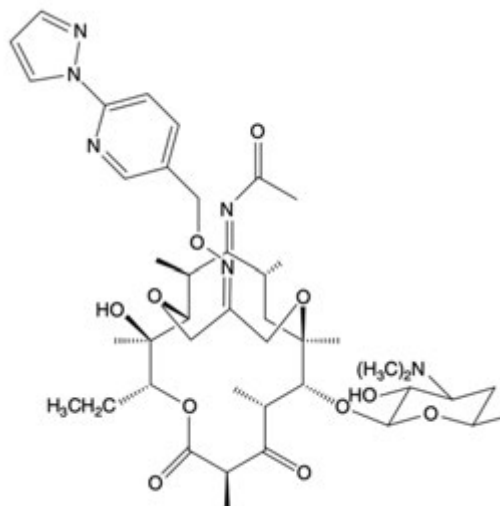


Figura 29

Moditromicina

Solitromicina (CEM-101, OP-1068) es un fluorocetólido derivado de la eritromicina A posee una cadena lateral aminofenil-triazol en lugar de piridin-imidazol de telitromicina (figura 30), la piridina se ha relacionado con sus efectos tóxicos¹⁵⁰. Se ha desarrollado para su administración oral e intravenosa. Actúa inhibiendo la síntesis proteica uniéndose a la molécula 23S de la fracción ribosómica 50S, se une a tres lugares en el ribosoma¹⁵¹. Obtenido por Cempra Pharmaceuticals¹⁵². Su espectro bacteriano incluye cocos grampositivos: *S. pneumoniae* (CMI₉₀ de 0,25 mg/L, 2 veces más activo que telitromicina)¹⁵³, *S. pyogenes*, *S. aureus* (incluidas algunas cepas resistentes a meticilina, su actividad en hVISA y VRSA es reducida), *Enterococcus* spp.¹⁵⁴, patógenos respiratorios, además de neumococo, como *Haemophilus* spp. (tiene una actividad simi-

lar a azitromicina), *M. catarrhalis*, *Legionella* spp.¹⁵³, *M. pneumoniae*¹⁵⁵ y *C. pneumoniae*¹⁵⁶, bacterias atípicas: *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp.¹⁵⁵, *Chlamydia* spp.¹⁵⁶, *Neisseria meningitidis*¹⁵⁷ y *N. gonorrhoeae*¹⁵⁸. Es activa sobre cepas resistentes a otros macrólidos y cetólidos, así en cepas de *S. pneumoniae* 19A multirresistente presentó una CMI₉₀ de 0,5 mg/L. En fase I ha mostrado buena tolerancia¹⁵² y en la II se ha comparado con levofloxacino en la NAC¹⁵⁹.

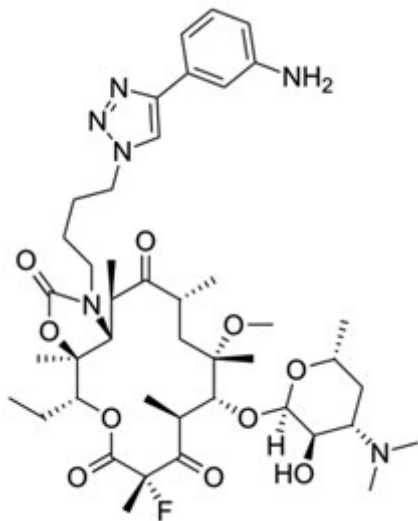


Figura 30

Solitromicina

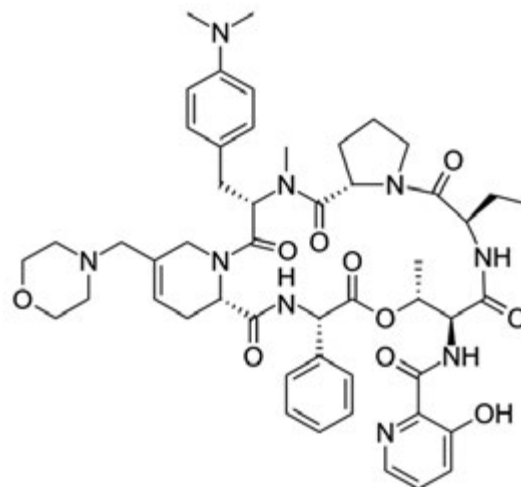


Figura 31

Linopristina

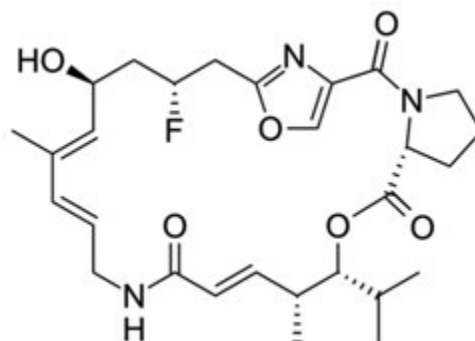


Figura 32

Flopristina

Sinergistinas o estreptograminas

Linopristina–flopristina (XRP2868, NXL103) es una mezcla 70:30 de dos derivados semisintéticos, uno de la pristinamicina IA (RPR132552) y otro de la IIB (RPR202868) (figuras 31 y 32) administrable por vía oral. Descubierta por Aventis está siendo desarrollado por Novexel¹⁶⁰ que ha sido adquirido por Astra Zeneca. Inhibe la síntesis proteica. En su espectro están incluidos cocos grampositivos: *S. aureus*, incluyendo SAMR, *S. epidermidis*¹⁶¹, *S. pneumoniae*, sensible o resistente a penicilina (CMI₉₀ de 0,25 y 0,5 mg/L)^{162, 163}, *S. pyogenes*, otros estreptococos¹⁶¹, *E. faecium*, *E. faecalis* (a diferencia de quinupristina–dalopristina presenta CMI₉₀ de 2 mg/L) y otras especies de enterococos sensibles o resistentes a glucopéptidos¹⁶¹, patógenos respiratorios: *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*¹⁶² y *M. catarrhalis* además del mencionado neumococo y anaerobios grampositivos¹⁶⁴. Es activa independientemente de la resistencia a otros antimicrobianos. Le afectan los mecanismos de resistencia de las estreptograminas pero sólo se produce una elevación importante de la CMI cuando se asocia la de la fracción A y B. Con relación a quinupristina dalopristina es al menos dos veces más activa¹⁶². Es bactericida salvo en SAMR¹⁶³. En fase I ha demostrado buena tolerancia¹⁶⁴. Se han realizado dos estudios en fase II, uno en NAC en el que se empleó un comparador y otro en IPPB agudas frente a linezolid¹⁶⁵. Entre

otros usos potenciales se encuentran las infecciones por SAMR y por enterococos resistentes a glucopéptidos¹⁶⁴.

Inhibidores de la Enoil-ACP Reductasa (FABI)

AFN-12520000 (API-1252, AFN-1252) es un derivado benzafurano acril naftiridina (figura 33) administrable por vía oral y obtenido por Affinium Pharmaceuticals, Ltd¹⁶⁶. Inhibe la Enoil-ACP reductasa que interviene en la síntesis de los ácidos grasos tipo II, una nueva diana en el campo de los antimicrobianos. En su espectro solo se incluyen los estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, sensibles y resistentes a meticilina, VISA y VRSA)^{167, 168}, no es activa frente a estreptococos, enterococos, enterobacterias y no fermentadores¹⁶⁸ con lo que se minimizan los efectos ecológicos. En fase I ha sido bien tolerado¹⁶⁶ y se ha comenzado un estudio en fase II abierto en infecciones de piel y partes blandas por estafilococos¹⁶⁹.

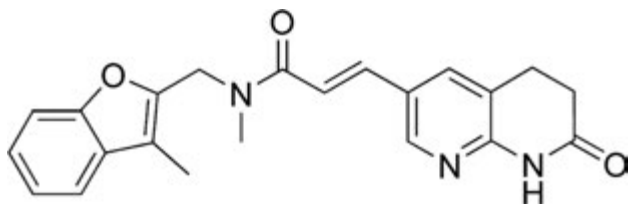


Figura 33

AFN-12520000

CG400549, tiene una estructura heterocíclica nueva (figura 34) y se administra por vía oral, ha sido obtenido por Crystal Genomics, Inc.¹⁷⁰. Como el AFN-12520000 sólo es activo frente a estafilococos, *S. aureus* (CMI₉₀ 0,25 mg/L) y coagulasa negativos (CMI₉₀ 1 mg/L), independientemente de su sensibilidad a la metilicina. Se han conseguido mutantes resistentes en las que la Phe-204 de FabI es sustituida por Leu¹⁷¹. Se han llevado a cabo un estudio en fase I en el que se ha investigado la dosificación¹⁷².

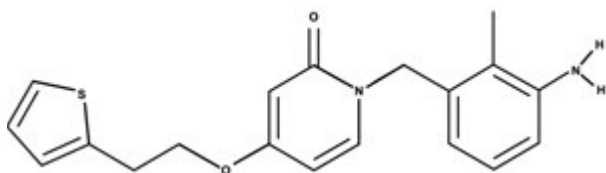


Figura 34

CG400549

Inhibidores de la péptido deformilasa

GSK1322322, es una hidrazinopirimidina (figura 35) administrable por vía oral y desarrollada por GlaxoSmithKline. Inhibe la péptido deformilasa y por ello la síntesis proteica. La péptido deformilasa es una diana nueva en campo de la antibioterapia. Su espectro incluye cocos grampositivos: *S. aureus* (sensible o resistente a metilicina, CMI₉₀ 4 mg/L) *S. pyogenes* (CMI₉₀ 0,5 mg/L), *S. pneumoniae* (sensible o resistente a CMI₉₀ 2 mg/L) y patógenos respiratorios: *H. influenzae* (bla- y +, CMI₉₀ 4 mg/L), *M. catarrhalis* (bla- y +, CMI₉₀ 4 mg/L)¹⁷³. Los estudios en fase I han demostrado buena tolerancia y una farmacocinética adecuada y se ha completado uno en fase II en IPPB comparándolo con linezolid¹⁷⁴.

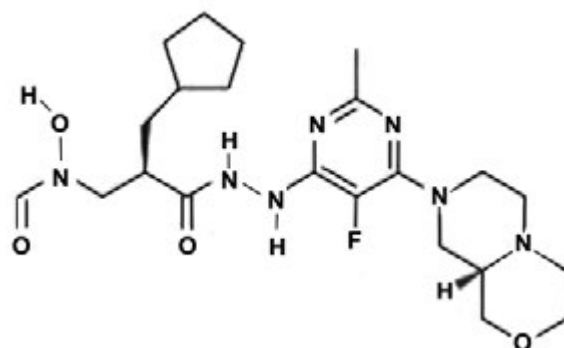


Figura 35

GSK1322322

Oxaboroles

GSK2251052 (AN3365) (figura 36), derivados borónico obtenido por Anacor Pharmaceuticals¹⁷⁵ está siendo desarrollado por GlaxoSmithKline. Inhibe la leucil-ARNt sintetasa, una nueva diana en el campo de los antibacterianos, y por ello en la síntesis proteica¹⁷⁶. Entran en su espectro bacterias gramnegativas, tanto aerobias, facultativas como anaerobias y cocos grampositivos anaerobios. Enterobacterias, incluidas productoras de BLEES, AmpCp y KPC (*K. pneumoniae*) (CMI₉₀ 1 mg/L)¹⁷⁷, *P. aeruginosa*, incluidas las resistentes a carbapenem (CMI₉₀ 8 mg/L), *Acinetobacter* spp. (CMI₉₀ 8 mg/L), *S. maltophilia* (CMI₉₀ 4 mg/L)¹⁷⁸, *N. gonorrhoeae*, *Bacteroides* spp. y *Prevotella* spp. (CMI₉₀ 2 mg/L), *Fingoldia magna* y *Peptostreptococcus* spp.¹⁷⁹. Su desarrollo es incierto pues se ha suspendido un estudio en fase I que estaba en marcha, otros tres ya se habían ultimado, y uno en fase II en el que se comparaba en ITU complicadas con imipenem-cilastatina, aparentemente continúa uno en IIAB complicadas que tiene a meropenem como comparador¹⁸⁰.

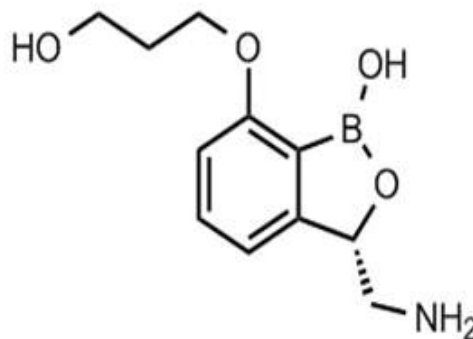


Figura 36

GSK2251052

Híbridos

TD-1792 es un heterodímero de glicopéptido y cefalosporina (figura 37), administrable por vía IV y desarrollado por Theravance Inc.¹⁸¹. Su espectro incluye a *Staphylococcus* spp.^{182,183} y *Corynebacterium* spp., bacterias anaerobias grampositivas y *Porphyromonas* spp.¹⁸⁴. Las CMI₉₀ son bajas en *S. aureus*, tanto en las cepas sensibles y resistentes a metilina como en las de sensibilidad intermedia, incluidas las heteroresistentes y resistentes a vancomicina^{182,183} frente al que es bactericida y muestra un efecto postantibiótico prolongado¹⁸³. Su actividad se modifica menos con el suero que la de daptomicina¹⁸². Se ha completado un estudio en fase II en el que se compara a vancomicina en IPPB complicadas¹⁸⁵.

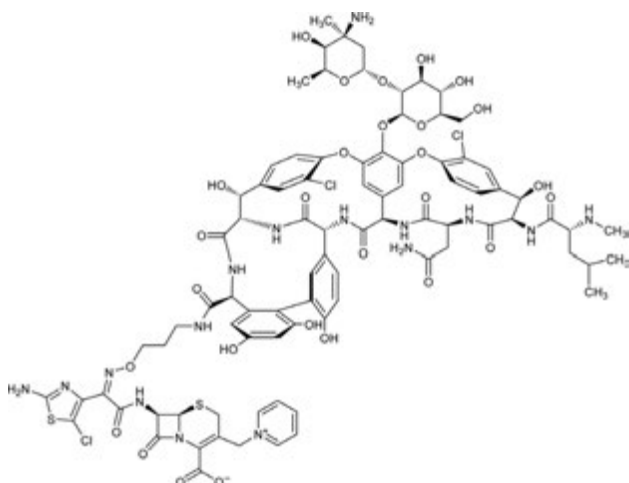


Figura 37

TD-1792

Peptidomiméticos

POL7080 desarrollado por Polyphor Ltd¹⁸⁶. Tiene un mecanismo de acción nuevo. Es un homólogo de la proteína barril beta LptD (Imp/OstA), su diana, que funciona en la biogénesis de la membrana externa¹⁸⁷. Actúa interfiriendo la síntesis y el transporte del LPS¹⁸⁸. Es activo en *P. aeruginosa*, incluso en cepas resistentes a otros antibióticos. En los estudios de fase I ha sido seguro y mostrado buena farmacocinética¹⁸⁹.

LTX-109, fármaco sintético (figura 38) que actúa de forma similar a los péptidos naturales con propiedades antimicrobianas. Es rápidamente bactericida. Altera la integridad de la membrana citoplasmática¹⁹⁰. Ha sido desarrollado por Lytix Biopharma¹⁹¹ para administración tópica en infecciones cutáneas y para descontaminación nasal de SAMR. En su espectro entra *S. aureus* sensible a metilina (CMI₉₀ 4 mg/L) SARM (CMI₉₀ 8 mg/L), *S. epidermidis* sensible y resistente a metilina (CMI₉₀ 4 mg/L), *S. pyogenes* (CMI₉₀ 16 mg/L), *E. faecalis* sensible o resistente a vancomicina (CMI₉₀ 16 mg/L), *E. faecium* sensible o resistente a vancomicina (CMI₉₀ 8 mg/L), enterobacterias salvo *P. mirabilis* y *P. aeruginosa* (CMI₉₀ 16mg/L)¹⁹². Se

han completado dos estudios en fase II, uno en la colonización nasal por *S. aureus* sensibles y resistentes a metilina y otro en infecciones cutáneas no complicadas producidas por bacterias grampositivas¹⁹³.

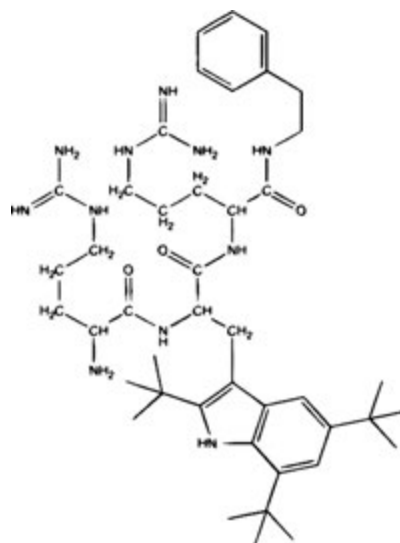


Figura 38

LTX-109

PMX-30063, es un antimicrobiano mimético de las defensinas de estructura no peptídica desarrollado por PoliMedix¹⁹⁴ administrable por vía intravenosa. Actúa alterando la membrana citoplasmática y es bactericida. En su espectro entran algunas bacterias grampositivas y gramnegativas. Las CMI₉₀ son bajas en *S. aureus* tanto sensible como resistente a metilina (CMI₉₀ 1 mg/L), estreptococos beta-hemolíticos (CMI₉₀ 4-8 mg/L), *E. faecium* (CMI₉₀ 2 mg/L), *E. cloacae* y *Citrobacter* spp. (CMI₉₀ 4 mg/L). Las CMI₉₀ son más elevadas en *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y especialmente en *P. mirabilis*. Su actividad se afecta poco por el suero¹⁹⁵. El laboratorio ha comunicado que es activo frente a *E. coli* y *K. pneumoniae* productora de NDM-1¹⁹⁴. En fase I ha mostrado buena tolerancia, siendo sus efectos adversos más importantes las manifestaciones neurológicas, como parestesias¹⁹⁶. Ha comenzado un estudio en fase II en infecciones cutáneas agudas por *S. aureus* en el que se compara con daptomicina¹⁹⁷ y los primeros datos son positivos¹⁹⁴.

Derivados del cininógeno

DPK-060 desarrollado por Pergamum AB. Es una sustancia no antibiótica, es un derivado de una proteína natural, el cininógeno. Es activo frente a *S. aureus*, incluidas las cepas multiresistentes, frente al que es bactericida. Es utilizable tópicamente¹⁹⁸. Se está desarrollando un estudio en fase II en otitis externa aguda en el que se compara con un placebo¹⁹⁹.

Análogos de la N-clorotaurina

NVC-422 es la N, N-dicloro-2,2-dimetiltaurina (figura 39) desarrollada por NovaBay Pharmaceuticals, Inc. Es una sustancia no antibiótica, es un derivado estable de la N-clorotaurina producida por los neutrófilos. Es bactericida, presenta una concentración mínima bactericida de 4 mg/L o menos a pH 4 frente a estafilococos, incluido SAMR, *E. faecium* resistente a vancomicina, enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Su actividad disminuye enormemente a pH 7,⁴²⁰⁰. Tras múltiples pases no se lograron incrementos importantes en las CMI de *S. aureus*, SAMR, *E. coli* y *P. aeruginosa*²⁰¹. Se han completado dos estudios en fase II uno en la bacteriuria del paciente sondado y otro en el impétigo, y se ha comenzado un tercero en prevención de la obstrucción y de las incrustaciones del catéter urinario²⁰².

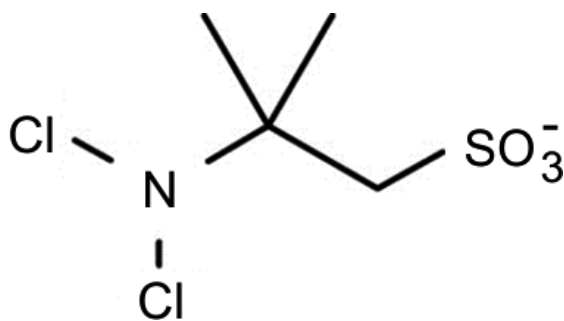


Figura 39

NVC-422

Porfirinas dicatiónicas

FX-73 desarrollado por Destiny Pharma²⁰³ (figura 40) para la administración tópica nasal. Es activo frente a grampositivos aerobios y anaerobios (CMI de 0,25 a 4 mg/L) sensibles o resistentes a otros antimicrobianos incluyendo a *S. aureus*. Su eficacia frente a enterobacterias y no fermentadores es escasa con CMI en la mayoría de las ocasiones superiores a 64 mg/L. Es bactericida y presenta un efecto postantibiótico prolonga-

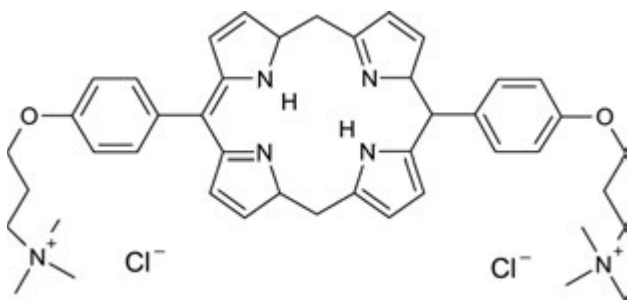


Figura 40

FX-73

do²⁰⁴. Altera la membrana citoplasmática²⁰⁵ por un mecanismo distinto al de daptomicina. Tras 55 pases sólo se ha logrado un incremento de la CMI inferior a 4 veces²⁰⁶. Se han realizado estudios en fase I y II en la colonización nasal por *S. aureus*²⁰³.

CONCLUSIONES

Existe un amplio número de antimicrobianos en registro o en desarrollo en diversas fases clínicas lo que hace esperar que quizás se puedan disponer de 10 nuevos antibióticos para el 2020, de entrada en EEUU, tras la introducción de la ceftarolina, sólo faltan 9. Muchos no alcanzaran la comercialización principalmente por falta de eficacia clínica demostrada [ej. ζ ceftobiprole, iclaprim, cetroximicina^{26, 7, 141}], o problemas de toxicidad [ej. [razupenem²⁶, NXL101, que prolonga el intervalo QT²⁰⁷], incluso serán retirados a los que se ha desarrollado resistencia. Fidaxomicina amplía el arsenal terapéutico frente a la diarrea por *C. difficile* asociada a antimicrobianos. En el caso de los gramnegativos resistentes hay que recurrir a tigeciclina o viejos conocidos como nitrofurantoina, colistina, fosfomicina e incluso temocilina, no comercializada en España^{208, 209}. Nuevas sustancias en siglas esperan demostrar su utilidad, con algunas se ha planteado iniciar los estudios en fase I como con el CRS3123 (REP3123) con actividad frente a *C. difficile*²¹⁰ o el CB-182,804 un análogo a la polimixina B activo sobre los gramnegativos²¹¹. En cualquier caso las bacterias no van a dejar de hacerse resistentes y no habrá que bajar la guardia en la búsqueda de nuevos antibacterianos cuyo desarrollo lleva años y en explorar e implantar nuevas estrategias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ehrlich P. Biologische Therapie. Int Wschr Wiss Kunst Tech 1907; 1:125-32.
2. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>
3. Bassetti M, Ginocchio F, Mikulska M, Taramasso L, Giacobbe DR. Will New Antimicrobials Overcome Resistance Among Gram-negatives? Expert Rev Anti Infect Ther 2011; 9:909-22.
4. Livermore DM on behalf of the BSAC Working Party on The Urgent Need. Discovery research: the challenge of finding new antibiotics. J Antimicrob Chemother 2011; 66:1941-4.
5. Wise R; BSAC Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug Discovery and Development. The urgent need for new antibacterial agents. J Antimicrob Chemother 2011; 66:1939-40.
6. European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre la retirada de la solicitud de autorización de comercialización de Mersarex iclaprim. Nov 2009. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500060215.pdf

7. European Medicines Agency. Refusal of the marketing authorisation for Zeftera (ceftibiprole). Jun 2010. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000883/WC500093966.pdf
8. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation). Vibativ telavancin. May 2011. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001240/WC500106519.pdf
9. Infectious Diseases Society for America. Bad bugs, no drugs. As Antibiotic Discovery Stagnates... A Public Health Crisis Brews. 2004. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Antimicrobial_Resistance/10x20/Images/Bad%20Bugs%20no%20Drugs.pdf
10. Infectious Diseases Society for America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1081-3.
11. Burrowes B, Harper DR, Anderson J, McConville M, Enright MC. Bacteriophage therapy: potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 775-85.
12. Hsu JL, Safdar N. Polyclonal immunoglobulins and hyperimmune globulins in prevention and management of infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25:773-88.
13. Ter Meulen J. Monoclonal antibodies in infectious diseases: clinical pipeline in 2011. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25:789-802.
14. Zechini B, Versace I. Inhibitors of multidrug resistant efflux systems in bacteria. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2009; 4:37-50.
15. Bai H, Xue X, Hou Z, Zhou Y, Meng J, Luo X. Antisense antibiotics: a brief review of novel target discovery and delivery. *Curr Drug Discov Technol* 2010; 7:76-85.
16. Jorgenson MR, DePestel DD, Carver PL. Ceftaroline fosamil: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Pharmacother* 2011; 45:1384-98.
17. Bulik CC, Tessier PR, Keel RA, Sutherland CA, Nicolau DP. In Vivo Comparison of CXA-101 (FR264205) with and without Tazobactam versus Piperacillin-Tazobactam Using Human Simulated Exposures against Phenotypically Diverse Gram-Negative Organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:544-9.
18. Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:2390-4.
19. Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y, Warner M. Activity of cephalosporin CXA-101 (FR264205) against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* group strains and isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:402-6.
20. ClinicalTrials.gov. CXA-101. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CXA-101>
21. Cubist. Gram-negative: CXA-201 (ceftolozane/tazobactam). [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: http://www.cubist.com/products/cxa_201
22. Schurek KN, Wiebe R, Karlowsky JA, Rubinstein E, Hoban DJ, Zhanel GG. Faropenem: review of a new oral penem. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:185-98.
23. ClinicalTrials.gov. Faropenem medoxomil. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Faropenem+medoxomil>
24. Pfizer Pipeline as of September 27, 2010. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: http://www.pfizer.com/files/research/pipeline/2010_0927/pipeline_2010_0927.pdf
25. Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C. Current status of newer carbapenems. *Curr Med Chem* 2009; 16:564-75.
26. Novartis shuts Protez. BioValley. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.biovalley.com/content.cfm?nav=6&content=19&command=details&tid=15100>
27. Page MG, Dantier C, Desarbre E. In vitro properties of BAL30072, a novel siderophore sulfactam with activity against multiresistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2291-302.
28. Basilea Pharmaceutica. BAL30072. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.basilea.com/Development/BAL30072/>
29. Bush K, Macielag MJ. New β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors. *Expert Opin Ther Pat* 2010; 20:1277-93.
30. Pérez-Llarena FJ, Bou G. β -lactamase inhibitors: the story so far. *Curr Med Chem* 2009; 16:3740-65.
31. Novexel. NXL 104. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.novexel.com/NXL104.htm>
32. Bonnefoy A, Dupuis-Hamelin C, Steier V, Delachaux C, Seys C, Stachyra T, Fairley M, Guitton M, Lampilas M. In vitro activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non- β -lactam β -lactamase inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:410-7.
33. Stachyra T, Levasseur P, Péchereau MC, Girard AM, Claudon M, Miossec C, Black MT. In vitro activity of the β -lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 136 carbapenemases and *Enterobacteriaceae* expressing KPC carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:326-9.
34. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Miossec C, Woodford N. NXL104 combinations versus *Enterobacteriaceae* with CTX-M extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1053-6.
35. Aktaş Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with β -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:86-9.
36. ClinicalTrials.gov. NLX104 [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NLX+104>
37. ClinicalTrials.gov. Avibactam. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=avibactam>
38. AstraZeneca. AstraZeneca and Forest Laboratories to initiate phase III clinical trials for ceftazidime/avibactam to treat serious Gram-negative bacterial infections. [Consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/20111018--astrazeneca-and-forest-laboratories>
39. Mangion IK, Ruck RT, Rivera N, Huffman MA, Shevlin M. A concise synthesis of a β -lactamase inhibitor. *Org Lett* 2011; 13:5480-3.

40. Hirsch EB, Ledesma KR, Chang KT, Schwartz MS, Motyl MR, Tam V. Combined activity of MK-7655 and imipenem against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 27th International Congress of Chemotherapy (ICC). May 07-10; Milan 2011. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=121711&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=136&XN_MASKEN_ID=900
41. ClinicalTrials.gov. MK-7655. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=MK-7655>
42. Ruzin A, Petersen PJ, Jones CH. Resistance development profiling of piperacillin in combination with the novel β -lactamase inhibitor BLI-489. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:252-7.
43. ClinicalTrials.gov. BLI-489. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=BLI-489>
44. Dozzo P, Moser HE. New aminoglycoside antibiotics. *Expert Opin Ther Pat* 2010; 20:1321-41.
45. ClinicalTrials.gov. ACHN-490. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ACHN-490>
46. Aggen JB, Armstrong ES, Goldblum AA, Dozzo P, Linsell MS, Gliedt MJ et al. Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4636-42.
47. Landman D, Kelly P, Bäcker M, Babu E, Shah N, Bratu S, Quale J. Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York City. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:332-4.
48. Tenover FC, Tickler I, Armstrong ES, Kubo A, Lopez S, Persing DH, Miller GH. Activity of ACHN-490 against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from patients in US hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38:352-4.
49. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Zhang JC, Maharjan S, Doumith M, Woodford N. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:48-53.
50. News and Analysis. Deal watch: Novartis acquires marketing rights for novel broad-spectrum antibiotic. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8:922.
51. Schmitz J, Holzgrabe U. Amadacyclin – ein neues Tetracyclin-Antibiotikum in der Pipeline. *Pharm Unserer Zeit* 2010; 39:94-5.
52. Arbeit RD, Roberts JA, Forsythe AR, Johnston SM, Seyed F, Puskhansky M, et al. Safety and Efficacy of PTK 0796: Results of the Phase 2 Study in Complicated Skin and Skin Structure Infections Following IV and Oral Step-down Therapy. Poster L-1515b; 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and the Infectious Disease Society of America (IDSA) 46th Annual Meeting; October 25-28; Washington DC. 2008. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: http://www.paratekpharm.com/docs/ICAC2008/L1515b_Safety_and_Efficacy_of_PTK_0796.pdf
53. ClinicalTrials.gov. Omadacycline. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Omadacycline>
54. Tetrphase Pharmaceuticals. Pipeline. Overview. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://tphase.com/pipeline/overview/>
55. Xiao XY, Hunt DK, Zhou J, Clark RB, Dunwoody N, Fyfe C, Grossman TH, O'Brien WJ, Plamondon L, Rönn M, Sun C, Zhang WY, Sutcliffe JA. Fluorocyclines. 1. 7-Fluoro-9-pyrrolidinoacetamido-6-demethyl-6-deoxytetracycline: A Potent, Broad Spectrum Antibacterial Agent. *J Med Chem* 2012; 55:597-605.
56. ClinicalTrials.gov. TP-434. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=TP-434>
57. Guskey MT, Tsuji BT. A comparative review of the lipoglycopeptides: oritavancin, dalbavancin, and telavancin. *Pharmacotherapy* 2010; 30:80-94.
58. Bouza E, Burillo A. Oritavancin: a novel lipoglycopeptide active against Gram-positive pathogens including multiresistant strains. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:401-7.
59. Mendes RE, Woosley LN, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Oritavancin Activity against Vancomycin-susceptible and Vancomycin-resistant Enterococci with Molecularly Characterized Glycopeptide Resistance Genes Recovered from Bacteremic Patients (2009-2010). *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1639-42.
60. Arhin FF, Sarmiento I, Belley A, McKay GA, Draghi DC, Grover P, Sahn DF, Parr TR Jr, Moeck G. Effect of polysorbate 80 on oritavancin binding to plastic surfaces: implications for susceptibility testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1597-603.
61. ClinicalTrials.gov. Oritavancin. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=oritavancin>
62. Candiani G, Abbondi M, Borgonovi M, Romanò G, Parenti F. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of BI 397, a new semi-synthetic glycopeptide antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:179-92.
63. Durata Therapeutics. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.duratatherapeutics.com>
64. Billeter M, Zervos MJ, Chen AY, Dalovisio JR, Kurukularatne C. Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis* 2008; 46:577-83.
65. Roecker AM, Pope SD. Dalbavancin: a lipoglycopeptide antibiotic for Gram-positive infections. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:1745-54.
66. ClinicalTrials.gov. Dalbavancin. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Dalbavancin>
67. Cubist Pharmaceuticals. Cubist CDAD CB-183,315. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.cubist.com/products/cdad>
68. Cubist Pharmaceuticals. Corporate Presentation. 2011. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.snل.com/interactive/lookandfeel/4093793/Cubist.IP.09.06.pdf>
69. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA. Activity of a novel cyclic lipopeptide, CB-183,315 against Gram-positive aerobic and anaerobic enteric isolates, including vancomycin-resistant enterococci and *C. difficile* strains with elevated MICs to metronidazole, vancomycin and fluoroquinolones. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 27th International Congress of Chemotherapy (ICC). May 07-10; Milan 2011. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=127046&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESSID=136&XN_MASKEN_ID=900
70. Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV, Goldstein EJ. In Vitro Activities of CB-183,315, Vancomycin, and Metronidazole against

- 556 Strains of *Clostridium difficile*, 445 Other Intestinal Anaerobes, and 56 *Enterobacteriaceae* Species. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1613-5.
71. ClinicalTrials.gov. CB-183, 315. [Consultado 28 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CB-183%2C+315>
72. MerLion Pharma. Programmes for Licensing. [Consultado 28 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.merlionpharma.com/node/17>
73. Priefert H, Bylund L, Pelzer S, Vente A, Labischinski H. Comparative in vitro Activity of the Novel Lipopeptide Friulimicin B with Daptomycin; the Effect of Inoculum, Pulmonary Surfactant and Calcium. Poster F1-1643. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). September 17-20; Chicago, IL, 2007. [Consultado 27 Mar 2012]. Disponible en: http://www.merlionpharma.com/sites/default/files/file/PPS/ICAAC_Poster_F1_1643_final.pdf
74. Kresken M, Brauers J, Körber-Irrgang B, Labischinski S, Pelzer S. Comparative In Vitro Activities of the Novel Antibacterial Friulimicin B and Other Antibacterial Agents Against Selected Aerobic Gram-positive Bacteria. Poster F1-1642. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). September 17-20; Chicago, IL, 2007. [Consultado 27 Mar 2012]. Disponible en: http://www.merlionpharma.com/sites/default/files/file/PPS/ICAAC_Poster_F1_1642_final.pdf
75. Schaumann R, Adler D, Pelzer S, Labischinski H, Rodloff AC. Activity of Friulimicin B and Five Other Antimicrobial Agents against 179 Gram-Positive Obligatory Anaerobic Bacteria. Poster F1-1644. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). September 17-20; Chicago, IL, 2007. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: http://www.merlionpharma.com/sites/default/files/file/PPS/ICAAC_Poster_F1_1644_final.pdf
76. ClinicalTrials.gov. Friulimicin. [Consultado 28 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Friulimicin>
77. Anborgh PH, Parmeggiani A. New antibiotic that acts specifically on the GTP-bound form of elongation factor Tu. *EMBO J* 1991; 10:779-84.
78. Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV, Goldstein EJ. Comparative in Vitro Activity of LFF571 Against *Clostridium difficile* and 630 Other Intestinal Strains of Aerobic and Anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2493-503.
79. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Multiple Daily Dosing of Oral LFF571 in Patients With Moderate *Clostridium difficile* Infections. [Consultado 28 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01232595>
80. Novak R, Shlaes DM. The pleuromutilin antibiotics: a new class for human use. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11:182-91.
81. Novak R. Are pleuromutilin antibiotics finally fit for human use? *Ann NY Acad Sci* 2011; 1241:71-81.
82. Nabriva Therapeutics. Pipeline. [Consultado 28 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.nabriva.com>
83. Nabriva Therapeutics. Publications. [Consultado 28 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.nabriva.com/news-publications/publications>
84. Sader HS, Biedenbach DJ, Paukner S, Ivezic-Schoenfeld Z, Jones RN. Antimicrobial Activity of the Investigational Pleuromutilin Compound BC-3781 Tested against Gram-positive Organisms Commonly Associated with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1619-23.
85. Sader HS, Paukner S, Ivezic-Schoenfeld Z, Biedenbach DJ, Schmitz FJ, Jones RN. Antimicrobial activity of the novel pleuromutilin antibiotic BC-3781 against organisms responsible for community-acquired respiratory tract infections (CARTIs). *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1170-5.
86. ClinicalTrials.gov. BC-3781. [Consultado 28 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=BC-3781>
87. Wiles JA, Bradbury BJ, Pucci MJ. New quinolone antibiotics: a survey of the literature from 2005 to 2010. *Expert Opin Ther Pat* 2010; 20:1295-319.
88. TaiGen Biotechnology. News. [Consultado 20 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.taigenbiotech.com.tw/news.html>
89. Adam HJ, Laing NM, King CR, Lulashnyk B, Hoban DJ, Zhanel GG. In vitro activity of nemonoxacin, a novel nonfluorinated quinolone, against 2,440 clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:4915-20.
90. Arjona A. Nemonoxacin. *Drugs of the Future* 2009; 34:196-203.
91. ClinicalTrials.gov. Nemonoxacin. [Consultado 20 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Nemonoxacin>
92. van Rensburg DJ, Perng RP, Mitha IH, Bester AJ, Kasumba J, Wu RG, Ho ML, Chang LW, Chung DT, Chang YT, King CH, Hsu MC. Efficacy and safety of nemonoxacin versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4098-106.
93. Yamakawa T, Mitsuyama J, Hayashi K. In vitro and in vivo antibacterial activity of T-3912, a novel non-fluorinated topical quinolone. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:455-65.
94. ClinicalTrials.gov. GF-001001-00. [Consultado 20 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01005771>
95. ClinicalTrials.gov. Ozenoxacin. [Consultado 20 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Ozenoxacin>
96. MerLion Pharma. Finafloxacin. [Consultado 20 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.merlionpharma.com/node/16>
97. Stubbings W, Leow P, Yong GC, Goh F, Körber-Irrgang B, Kresken M, Endermann R, Labischinski H. In Vitro Spectrum of Activity of Finafloxacin, a Novel, pH-Activated Fluoroquinolone, under Standard and Acidic Conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4394-7.
98. Higgins PG, Stubbings W, Wisplinghoff H, Seifert H. Activity of the investigational fluoroquinolone finafloxacin against ciprofloxacin-sensitive and -resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1613-5.
99. Buissonnière A, Werling H-O, Bergey B, Lehours P, Stubbings W, Labischinski H, Megraud F. 2008. Antimicrobial activity of finafloxacin (FIN) against *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo, poster F1-2038. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and the Infectious Disease Society of America (IDSA) 46th Annual Meeting; October 25-28; Washington DC. 2008. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: http://www.merlionpharma.com/sites/default/files/file/PPS/F1-2038_Megraud.pdf
100. Emrich NC, Heisig A, Stubbings W, Labischinski H, Heisig P. An-

- tibacterial activity of fleroxacin under different pH conditions against isogenic strains of *Escherichia coli* expressing combinations of defined mechanisms of fluoroquinolone resistance. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2530-3.
101. ClinicalTrials.gov. Finafloxacin. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Finafloxacin>
 102. Drugs.com. Prulifloxacin. [Consultado 22 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.drugs.com/international/prulifloxacin.html>
 103. Geminiani G, Tascini C, Leonildi A, Piaggese A, Menichetti F. Activity of ulifloxacin against clinical hospital isolates. *Infez Med* 2007; 15:169-73.
 104. Fritsche TR, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of prulifloxacin tested against a worldwide collection of gastroenteritis-producing pathogens, including those causing traveler's diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1221-4.
 105. ClinicalTrials.gov. Prulifloxacin. [Consultado 22 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Prulifloxacin>
 106. Iaso Pharma Inc. Product pipeline. [Consultado 22 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.iasopharma.com/pipeline.asp>
 107. Park HS, Kim HJ, Seol MJ, Choi DR, Choi EC, Kwak JH. In vitro and in vivo antibacterial activities of DW-224a, a new fluoronaphthyridone. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2261-4.
 108. Kosowska-Shick K, Credito K, Pankuch GA, Lin G, Bozdogan B, McGhee P, Dewasse B, Choi DR, Ryu JM, Appelbaum PC. Antipneumococcal activity of DW-224a, a new quinolone, compared to those of eight other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2064-71.
 109. Jones RN, Biedenbach DJ, Ambrose PG, Wikler MA. Zabofloxacin (DW-224a) activity against *Neisseria gonorrhoeae* including quinolone-resistant strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62:110-2.
 110. ClinicalTrials.gov. Zabofloxacin. [Consultado 22 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Zabofloxacin>
 111. Furiex Pharmaceutical. Novel Fluoroquinolone (JNJ-Q2). [Consultado 22 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.furiex.com/pipeline/fluoroquinolone/>
 112. Business Wire. Furiex Pharmaceuticals Announces Scientific Publications for JNJ-Q2. [Consultado 22 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.businesswire.com/news/home/2011011006668/en/Furiex-Pharmaceuticals-Announces-Scientific-Publications-JNJ-Q2>
 113. Morrow BJ, He W, Amsler KM, Foleno BD, Macielag MJ, Lynch AS, Bush K. In vitro antibacterial activities of JNJ-Q2, a new broad-spectrum fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1955-64.
 114. Farrell DJ, Liverman LC, Biedenbach DJ, Flamm RK, Jones RN. Surveillance of JNJ-Q2 activity tested against *Staphylococcus aureus* and beta-hemolytic streptococci as a component of the 2010 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 71:415-20.
 115. Biedenbach DJ, Farrell DJ, Flamm RK, Liverman LC, McIntyre G, Jones RN. Activity of JNJ-Q2, a new fluoroquinolone, tested against contemporary pathogens isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:321-5.
 116. ClinicalTrials.gov. JNJ-32729463. [Consultado 22 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=JNJ-32729463+>
 117. Covington P, Davenport JM, Andrae D, O'Riordan W, Liverman L, McIntyre G, Almenoff J. Randomized, double-blind, phase II, multicenter study evaluating the safety/tolerability and efficacy of JNJ-Q2, a novel fluoroquinolone, compared with linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5790-7.
 118. Rib-X Pharmaceuticals, Inc. Delafloxacin. [Consultado 22 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.rib-x.com/pipeline/delafloxacin.php>
 119. Nilius AM, Shen LL, Hensey-Rudloff D, Almer LS, Beyer JM, Balli DJ, Cai Y, Flamm RK. In vitro antibacterial potency and spectrum of ABT-492, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3260-9.
 120. Almer LS, Hoffrage JB, Keller EL, Flamm RK, Shortridge VD. In vitro and bactericidal activities of ABT-492, a novel fluoroquinolone, against Gram-positive and Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2771-7.
 121. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. Comparative in vitro susceptibilities and bactericidal activities of investigational fluoroquinolone ABT-492 and other antimicrobial agents against human mycoplasmas and ureaplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3973-5.
 122. Hammerschlag MR, Roblin PM. The in vitro activity of a new fluoroquinolone, ABT-492, against recent clinical isolates of *Chlamydia pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:281-2.
 123. ClinicalTrials.gov. Delafloxacin. [Consultado 22 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Delafloxacin>
 124. Rib-X. Radezolid. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.rib-x.com/pipeline/radezolid.php>
 125. Lawrence L, Danese P, DeVito J, Franceschi F, Sutcliffe J. In vitro activities of the Rx-01 oxazolidinones against hospital and community pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1653-62.
 126. Locke JB, Finn J, Hilgers M, Morales G, Rahawi S, G C K, Picazo JJ, Im W, Shaw KJ, Stein JL. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the cfr methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:5337-43.
 127. ClinicalTrials.gov. Radezolid. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Radezolid+>
 128. Trius Therapeutics. Pipeline. Tedizolid Phosphate (TR-701) Overview [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.triusrx.com/trius-therapeutics-tedizolid-phosphate.php>
 129. Schaadt R, Sweeney D, Shinabarger D, Zurenko G. In vitro activity of TR-700, the active ingredient of the antibacterial pro-drug TR-701, a novel oxazolidinone antibacterial agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3236-9.
 130. Yum JH, Choi SH, Yong D, Chong Y, Im WB, Rhee DK, Lee K. Comparative in vitro activities of torezolid (DA-7157) against clinical isolates of aerobic and anaerobic bacteria in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:5381-6.

131. Rodríguez-Avial I, Culebras E, Betriu C, Morales G, Pena I, Picazo JJ. In vitro activity of tedizolid (TR-700) against linezolid-resistant staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:167-9.
132. ClinicalTrials.gov. Tedizolid. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Tedizolid>
133. Prokocimer P, Bien P, Surber J, Mehra P, DeAnda C, Bulitta JB, Corey GR. Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population pharmacokinetics, and efficacy of oral torezolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:583-92.
134. Advanced Life Sciences. Overview. [Consultado 24 Mar 2012]. Disponible en: http://www.advancedlifesciences.com/download/ADLS_FactSheet.pdf
135. Nilius AM, Bui MH, Almer L, Hensey-Rudloff D, Beyer J, Ma Z, Or YS, Flamm RK. Comparative in vitro activity of ABT-773, a novel antibacterial ketolide. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2163-8.
136. Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, Niki Y, Matsushima T. In vitro activity of cethromycin, a novel antibacterial ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:497-9.
137. Frean J, Klugman KP, Arntzen L, Bukofzer S. Susceptibility of *Bacillus anthracis* to eleven antimicrobial agents including novel fluoroquinolones and a ketolide. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:297-9.
138. Rosenzweig JA, Brackman SM, Kirtley ML, Sha J, Erova TE, Yeager LA, Peterson JW, Xu ZQ, Chopra AK. Cethromycin-mediated protection against the plague pathogen *Yersinia pestis* in a rat model of infection and comparison with levofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5034-42.
139. Heine HS, Miller L, Bassett J, Halasohoris S, Eiznhamer D A, Xu ZQ, Leski M, Flavin MT. Antimicrobial activity of cethromycin, a novel ketolide, tested against a diverse collection of *Francisella tularensis* strains. Abstract E-1634, p. 210. 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). September 17 - 20; Chicago, IL, 2007.
140. ClinicalTrials.gov. Cethromycin. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Cethromycin>
141. Drugs.com. Restanza. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: http://www.drugs.com/nda/restanza_090806.html
142. English ML, Fredericks CE, Milanesio NA, Rohowsky N, Xu ZQ, Jenta TR, Flavin MT, Eiznhamer DA. Cethromycin versus clarithromycin for community acquired pneumonia: The comparative efficacy and safety outcomes of two double-blinded, randomized, parallel group, multi-center, multi-national non-inferiority studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2037-47.
143. Monthly Prescribing Reference. Orphan drug status granted to Restanza for plague and tularemia. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.empr.com/orphan-drug-status-granted-to-restanza-for-plague-and-tularemia/article/149000>
144. Enanta Pharmaceuticals, Inc. Pipeline. Antibiotics programs. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.enanta.com/macrolide.html>
145. Sato T, Kawai Y, Matsuda H, Tateda K, Kimura S, Ishii Y, Yamaguchi K, Gotoh N. In vitro and in vivo antibacterial activity of modithromycin against streptococci and *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1547-54.
146. Homma T, Fujimura T, Maki H, Yamano Y, Shimada J, Kuwahara S. In vitro antibacterial activities of S-013420, a novel bicyclicolide, against respiratory tract pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1433-40.
147. Sato T, Tateda K, Kimura S, Iwata M, Ishii Y, Yamaguchi K. In vitro antibacterial activity of modithromycin, a novel 6,11-bridged bicyclicolide, against respiratory pathogens, including macrolide-resistant Gram-positive cocci. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1588-93.
148. Sato T, Tateda K, Kimura S, Ishii Y, Yamaguchi K. In vitro intracellular activity and in vivo efficacy of modithromycin, a novel bicyclicolide, against *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1594-7.
149. ClinicalTrials.gov. Modithromycin. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=modithromycin>
150. Bertrand D, Bertrand S, Neveu E, Fernandes P. Molecular characterization of off-target activities of telithromycin: a potential role for nicotinic acetylcholine receptors. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:5399-402.
151. Llano-Sotelo B, Dunkle J, Klepacki D, Zhang W, Fernandes P, Cate JH, Mankin AS. Binding and action of CEM-101, a new fluoroketolide antibiotic that inhibits protein synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4961-70.
152. Cempra Pharmaceuticals. Solithromycin. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.cempra.com/research/antibacterials>
153. Farrell DJ, Sader HS, Castanheira M, Biedenbach DJ, Rhomberg PR, Jones RN. Antimicrobial characterisation of CEM-101 activity against respiratory tract pathogens, including multidrug-resistant pneumococcal serogroup 19A isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:537-43.
154. Putnam SD, Sader HS, Farrell DJ, Biedenbach DJ, Castanheira M. Antimicrobial characterisation of solithromycin (CEM-101), a novel fluoroketolide: activity against staphylococci and enterococci. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37:39-45.
155. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. Comparative in vitro susceptibilities of human mycoplasmas and ureaplasmas to a new investigational ketolide, CEM-101. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2139-41.
156. Roblin PM, Kohlhoff SA, Parker C, Hammerschlag MR. In vitro activity of CEM-101, a new fluoroketolide antibiotic, against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1358-9.
157. Biedenbach DJ, Castanheira M, Jones RN. Determination of CEM-101 activity tested against clinical isolates of *Neisseria meningitidis* from a worldwide collection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4009-11.
158. Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, Jensen JS, Unemo M. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference strains including those with various high-level antimicrobial resistance - potential treatment option for gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2739-42.

159. ClinicalTrials.gov. CEM-101. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CEM-101>
160. Novexel. NXL103. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.novexel.com/contenu.php?page=nxl103>
161. Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Wennersten CB, Moellering RC Jr. In vitro activity of an oral streptogramin antimicrobial, XRP2868, against gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3034-9.
162. Pankuch GA, Kelly LM, Lin G, Bryskier A, Couturier C, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of a new oral streptogramin, XRP 2868, compared to those of other agents against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus species*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3270-4.
163. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT, Bryskier A. Comparative in vitro activities of XRP 2868, pristinamycin, quinupristin-dalfopristin, vancomycin, daptomycin, linezolid, clarithromycin, telithromycin, clindamycin, and ampicillin against anaerobic gram-positive species, actinomycetes, and lactobacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:408-13.
164. Politano AD, Sawyer RG. NXL-103, a combination of flopristin and linopristin, for the potential treatment of bacterial infections including community-acquired pneumonia and MRSA. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 225-36.
165. ClinicalTrials.gov. NXL103. [Consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NXL103>
166. Affinium Pharmaceuticals. AFN-1252 Anti-Staphylococcal Program. [Consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.afnm.com/programs/afn-1252.htm>
167. Karlowsky JA, Laing NM, Baudry T, Kaplan N, Vaughan D, Hoban DJ, Zhanel GG. In vitro activity of API-1252, a novel FabI inhibitor, against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1580-1.
168. Karlowsky JA, Kaplan N, Hafkin B, Hoban DJ, Zhanel GG. AFN-1252, a FabI inhibitor, demonstrates a *Staphylococcus*-specific spectrum of activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3544-8.
169. ClinicalTrials.gov. AFN-12520000. [Consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=AFN-12520000>
170. Crystal Genomics Pipeline. Novel Antibiotic against MRSA and VRSA. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.cgpharma.com/>
171. Park HS, Yoon YM, Jung SJ, Kim CM, Kim JM, Kwak JH. Antistaphylococcal activities of CG400549, a new bacterial enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI) inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:568-74.
172. ClinicalTrials.gov. CG400549. [Consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CG400549>
173. Bouchillon SK, Hackel M, Hoban DJ, Zalazain M, Butler D. In vitro activity of GSK1322322, a novel peptide deformylase inhibitor, against 4,836 pathogens from skin and soft tissue infections and respiratory tract infections, abstr. F1-2112. 50th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 12-15; Boston, MA 2010. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.ihmainc.com/filebin/Posters/GSK/ICAAC%202010/F1-2112.pdf>
174. ClinicalTrials.gov. GSK1322322. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=GSK1322322>
175. Anacor Pharmaceutical. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.anacor.com/pdf/AN3365ICAAC2010TalkMRKA-lley.pdf>
176. Hernandez V, Akama T, Alley M et al. Discovery and Mechanism of Action of AN3365: A Novel Boron Containing Antibacterial Agent in Clinical Development for Gram-negative Infections, poster F1-1637. 50th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 12-15; Boston, MA 2010. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.anacor.com/pdf/ICAAC2010F1-1637.pdf>
177. Mendes RE, Biedenbach DJ, Alley MRK, Sader HS, Jones R. Potency and Spectrum of Activity of AN3365: A Novel Boron-Containing Protein Synthesis Inhibitor Tested against *Enterobacteriaceae*, poster F1-1638. 50th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 12-15; Boston, MA 2010. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.anacor.com/pdf/ICAAC2010F1-1638.pdf>
178. Biedenbach DJ, Mendes RE, Alley MRK, Sader HS, Jones R. Potency and Spectrum of Activity of AN3365, a Novel Boron-containing Protein Synthesis Inhibitor, Tested against Non-fermentative Gram-negative Bacilli, poster F1-1639. 50th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 12-15; Boston, MA 2010. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.anacor.com/pdf/ICAAC2010F1-1639.pdf>
179. Bouchillon S, Hoban D, Hackel M, Butler D, Demarsch P, Alley D. In Vitro Activities of AN3365: A Novel Boron Containing Protein Synthesis Inhibitor and Other Antimicrobial Agents against Anaerobes and *Neisseria gonorrhoeae*, poster F1-1640. 50th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 12-15; Boston, MA 2010. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.anacor.com/pdf/ICAAC2010F1-1640.pdf>
180. ClinicalTrials.gov. GSK2251052. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=GSK2251052>
181. Theravance inc. Pipeline programs. Antibiotic Product Candidate – TD-1792. [Consultado 23 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.theravance.com/bacterial>
182. Leuthner KD, Vidailiac C, Cheung CM, Rybak MJ. In vitro activity of the new multivalent glycopeptide-cephalosporin antibiotic TD-1792 against vancomycin-nonsusceptible *Staphylococcus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3799-803.
183. Blais J, Lewis SR, Krause KM, Benton BM. Antistaphylococcal Activity of TD-1792, a Multivalent Glycopeptide-Cephalosporin Antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1584-7.
184. Tyrrell KL, Citron DM, Warren YA, Goldstein EJ. In vitro Activity of TD-1792, a Multivalent Glycopeptide-Cephalosporin Antibiotic, Against 377 Strains of Anaerobic Bacteria and 34 Strains of *Corynebacterium* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2194-7.
185. ClinicalTrials.gov. TD-1792. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/>

- NCT00442832?term=TD-1792&rank=1
186. Polyphor. Antibiotic POL7080. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.polyphor.com/pol7080.html>
 187. Srinivas N, Jetter P, Ueberbacher BJ, Werneburg M, Zerbe K, Steinmann J, Van der Meijden B, Bernardini F, Lederer A, Dias RL, Misson PE, Henze H, Zumbunn J, Gombert FO, Obrecht D, Hunziker P, Schauer S, Ziegler U, Käch A, Eberl L, Riedel K, DeMarco SJ, Robinson JA. Peptidomimetic antibiotics target outer-membrane biogenesis in *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* 2010; 327(5968):1010-3.
 188. Dembowsky K. A Novel *Pseudomonas* Specific Antibiotic for Treatment of Severe Infections. Cambridge Healthtech Institute's Sixth Annual Antibacterial Drug Development. Integrating Chemistry and Biology. April 17-18; Cambridge 2012. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: http://www.drugdiscoverychemistry.com/dch_content.aspx?id=111616&libID=111571
 189. Wilbraham D, DeMarco S, Ograbek A., Agren J, Wach A, Obrecht D, Dembowsky K. Phase I study with the novel *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic POL7080 in healthy volunteers. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 27th International Congress of Chemotherapy (ICC) May 07-10; Milan 2011. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=127783&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=136&XNMASKEN_ID=900
 190. Mortensen B, Fugelli A, Blencke HM, Stensvåg k, Svendsen JS, Olsen WM. LTX-109 Demonstrates Rapid Membranolytic Activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, poster C1-614. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). September 17-20; Chicago, Il. 2011. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: http://www.lytixbiopharma.com/upload/file/C1-614_Lytix_Biopharma_poster_96x48inch.pdf
 191. Lytix Biopharma. [Consultado 23 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.lytixbiopharma.com>
 192. Morrissey I, Fugelli A, Olsen WM, Mortensen B, Stensen W, Svendsen J S. The Activity of LTX-109 Against a Range of Recent Gram Positive and Gram Negative Clinical Isolates, poster F1-1522. 49th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 12-15; San Francisco CA. 2009. [Consultado 23 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.lytixbiopharma.com/upload/742fb6fd2c78a35e97270b4b54d1350f.pdf>
 193. ClinicalTrials.gov. LTX-109. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=LTX-109+++>
 194. PoliMedix. PMX-30063 Antibiotic Fact Sheet. [Consultado 25 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.polymedix.com/uploads/files/Antibiotic-Fact-Sheet.pdf>
 195. Korczak B, Scott R. In Vitro Activity Profile of PMX30063 Against Recent Clinical Isolates of Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 27th International Congress of Chemotherapy (ICC). May 07-10; Milan 2011. [Consultado 21 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.eccmidabstracts.com/abstract.asp?id=92397>
 196. Korczak B, Scott R, Echols R, Arezzo J. MX-30063 Clinical and Preclinical Investigations of Transient, Treatment Related Neurosensory Effects, poster 588, 49 th Annual Meeting of Infectious Disease Society of America (IDSA), October 21- Boston, MA, 2011. Disponible en: <http://idsa.confex.com/idsa/2011/webprogram/Paper32154.html>
 197. ClinicalTrials.gov. PMX-30063. [Consultado 23 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=PMX-30063+>
 198. Pergamum AB. [Consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.pergamum.com>
 199. ClinicalTrials.gov. A Study of DPK-060 to Investigate Clinical Safety and Efficacy in Patients With Acute External Otitis. [Consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01447017>
 200. Wang L, Belisle B, Bassiri M, Xu P, Debabov D, Celeri C, Alvarez N, Robson MC, Payne WG, Najafi R, Khosrovi B. Chemical characterization and biological properties of NVC-422, a novel, stable N-chlorotaurine analog. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:2688-92.
 201. D'Lima L, Friedman L, Wang L, Xu P, Anderson M, Debabov D. No Decrease in Susceptibility to NVC-422 in Multiple Passage Studies against MRSA, *S. aureus*, *P.aeruginosa* and *E. coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2753-5.
 202. ClinicalTrials.gov. NVC-422. [Consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NVC-422+>
 203. Destiny Pharma. FX-73. [Consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.destinypharma.com/xf73.shtml>
 204. Farrell DJ, Robbins M, Rhys-Williams W, Love WG. In vitro activity of XF-73, a novel antibacterial agent, against antibiotic-sensitive and -resistant Gram-positive and Gram-negative bacterial species. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:531-6.
 205. N, Miller K, Hobbs J, Rhys-Williams W, Love W, Chopra I. XF-73, a novel antistaphylococcal membrane-active agent with rapid bactericidal activity. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:735-40.
 206. Farrell DJ, Robbins M, Rhys-Williams W, Love WG. Investigation of the potential for mutational resistance to XF-73, retapamulin, mupirocin, fusidic acid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates during a 55-passage study. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1177-81.
 207. Bio Space. Novexel Discontinues Development of NXL 101. [Consultado 27 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.biospace.com/News/novexel-discontinues-development-of-nxl-101/102001>
 208. Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:243-5.
 209. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B, Brudney D, Ladenheim D, Ghazy A, Khan I, Virgincar N, Iyer S, Carryn S, Van de Velde S. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2628-31.
 210. ClinicalTrials.gov. CRS3123. [Consultado 27 Mar 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CRS3123+>
 211. Cubist Pharmaceuticals. Cubist Gram-negative: CB-182,804. [Consultado 27 Mar 2012]. Disponible en: http://www.cubist.com/products/cb-182_804