

¿QUÉ APORTAN LOS NUEVOS ANTIBIÓTICOS PARA GRAM-POSITIVOS?

**Santiago Grau, Sònia Luque, Olatz Urbina,
Olivia Ferrández**

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona

Resumen

Las infecciones producidas por microorganismos grampositivos, especialmente por cepas resistentes como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, continúan siendo un problema actual y frecuente en nuestro país.

Recientemente, se han comercializado en España dos nuevas moléculas activas frente a estos microorganismos que son la dalbavancina y el tedizolid.

Dalbavancina y tedizolid han sido aprobados para el tratamiento de las infecciones de piel y partes blandas, y presentan una potente actividad antibacteriana frente a un amplio espectro de microorganismos grampositivos, incluyendo aquellos que son resistentes a las otras alternativas terapéuticas disponibles.

La principal ventaja de dalbavancina es su farmacocinética, con un tiempo de semivida muy prolongado que permite su administración en dosis única o en dos dosis administradas en semanas consecutivas, lo que puede reducir la estancia hospitalaria de los pacientes con este tipo de infecciones. Presenta un buen perfil de tolerabilidad y su principal inconveniente es el coste, muy superior a las alternativas disponibles.

Tedizolid muestra una biodisponibilidad elevada por vía oral y un tiempo de semivida prolongado que permite su administración en una dosis única diaria. Además, se ha asociado a una menor toxicidad hematológica y un mejor perfil de seguridad frente a linezolid, después de la administración con otros

fármacos con potencial de producir síndrome serotoninérgico.

Palabras Clave: grampositivos, dalbavancina y tedizolid.

Introducción

En general, las resistencias de microorganismos grampositivos se han estabilizado en España tal y como demuestra la evolución del número de aislamientos de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM).¹ En Cataluña, un estudio multicéntrico de 5 años demostró que, a pesar de la proporción de cepas de SARM, el uso de antibióticos activos se mantenía entre el 20 y el 22,82%, y que frente a cepas de microorganismos grampositivos aumentó significativamente sin que hubiera una causa que lo justificara.²

Después de una etapa sin introducción de nuevos antibióticos, recientemente han aparecido en España dos moléculas activas frente a microorganismos grampositivos, concretamente tedizolid y dalbavancina. A continuación se describen las principales características de estos antibióticos, así como sus aportaciones y limitaciones principales.

Dalbavancina

Dalbavancina es un antibiótico de la familia de los lipoglicopéptidos semisintéticos, aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en septiembre de 2015 para el tratamiento de las infecciones bacterianas de piel y partes blandas (IPPB), causadas por microorganismos grampositivos en pacientes adultos.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción se basa en interferir en la formación de la pared celular bacteriana al unirse selectivamente en el extremo terminal D-alanina-alanina del peptidoglicano, lo que evita su elongación.³

Actividad antibacteriana

Potencia antibacteriana *in vitro*

Dalbavancina presenta una potente actividad antibacteriana *in vitro* frente a un amplio espectro de microorganismos grampositivos como los estreptococos y estafilococos spp. incluyendo el SARM.⁴⁻⁸ También presenta actividad frente a estafilococos con sensibilidad reducida a la vancomicina, las oxazolidinonas y con fenotipo de resistencia MLSB (con resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B).⁴⁻⁸

También es activa frente a los estreptococos beta-hemolíticos, que presentan una reducida sensibilidad antimicrobiana frente a los agentes MLSB, la vancomicina o las quinolonas.⁹⁻¹²

La concentración mínima inhibitoria (CMI) de dalbavancina es de 0,06 a 0,5 mg/L para *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), SARM y los estafilococos coagulasa negativos (SCN), y de 0,03-0,13 mg/L para los estreptococos.¹³ Las CMI de dalbavancina frente a los estafilococos son inferiores a las de las alternativas terapéuticas (vancomicina, teicoplanina y linezolid). Dalbavancina también presenta actividad frente a bacterias grampositivas anaerobias, pero no es activa frente a los microorganismos gramnegativos.

Hasta la actualidad, varios estudios *in vitro* han demostrado su potente actividad antibacteriana frente a diferentes grampositivos procedentes de muestras clínicas.^{4,9}

En un estudio europeo se evaluó y comparó la actividad antibacteriana de dalbavancina, vancomicina y teicoplanina en cepas de *S. aureus*, SCN y estreptococos beta-hemolíticos procedentes de 18 centros hospitalarios de 5 países europeos.¹⁴ Dalbavancina presentó la mayor potencia antibacteriana frente a las dos especies de estafilococos (CMI₅₀ de 0,06 mg/L) y frente a los estreptococos con una capacidad inhibitoria de todas las cepas testadas a concentraciones inferiores a 0,12 mg/L.

Otro estudio que incluyó 8.527 aislamientos de IPPB procedentes de 29 centros de EEUU y 39 de Europa, durante los años 2011-2013, demostró nuevamente su superioridad antibacteriana en comparación con las alternativas terapéuticas (vancomicina, linezolid, daptomicina, etc.) incluso frente a *S. aureus* con sensibilidad reducida a vancomicina (CMI de 2 mg/L).¹⁵

Resistencia a dalbavancina

Aunque los datos son limitados, la resistencia a la dalbavancina es poco frecuente y no suele aparecer rápidamente *in vitro*.^{4-7,9}

Un estudio evaluó su actividad bactericida frente a *S. aureus* mediante la determinación de la mínima concentración bactericida, la CMI y curvas de letalidad, y observó que ninguna de las cepas testadas desarrolló resistencia a dalbavancina, lo que demuestra un bajo potencial de selección de cepas resistentes.⁶

Farmacocinética (FC)

Dalbavancina presenta una FC lineal y su actividad bactericida se ha observado con concentraciones plasmáticas iguales o superiores a 20 mg/L.¹³

En un ensayo clínico de fase I en voluntarios sanos se demostró la presencia de actividad bactericida a los 7 días en todos los individuos que recibieron una dosis única > 500 mg.¹³

Distribución

Su unión a proteínas plasmáticas es del 93-95%, y se une preferentemente a la albúmina plasmática. Se distribuye ampliamente en el organismo y alcanza concentraciones tisulares elevadas y similares a las plasmáticas.

Penetración tisular

Un estudio PC abierto estudió la penetración de dalbavancina tras la administración de una dosis única de 1.000 mg en hueso, líquido sinovial y piel en un total de 30 pacientes. La ratio de penetración de dalbavancina en hueso (área bajo la curva de niveles plasmáticos (AUC) hueso / AUC plasma) fue del 13,1%.¹⁶

Eliminación

Se elimina del organismo por vía renal y no renal, 17 a diferencia de los antiguos glicopéptidos (vancomicina o teicoplanina), que son excretados principalmente por vía renal.

Dalbavancina no es sustrato inhibitorio o inductor del citocromo P-450, por lo que presenta un perfil de interacciones farmacocinéticas muy favorable.

Su extenso tiempo de semivida plasmática (181 horas) permite su administración semanal en una primera dosis de 1.000 mg seguida de una segunda dosis de 500 mg al cabo de una semana.¹¹ Estas dos dosis constituyen el tratamiento completo de una IPPB causada por grampositivos, ya que estudios de simulaciones FC han demostrado que este régimen de dosificación permite mantener concentraciones terapéuticas durante 14 días y una exposición

plasmática similar a la obtenida con vancomicina o linezolid durante 14 días.¹⁸

Su administración en una única dosis obtiene resultados farmacocinéticos similares a los que se obtienen con la administración de dos dosis separadas por una semana.¹⁹

Posología

La dosis recomendada en adultos es de 1.500 mg administrados en dosis única o 1.000 mg seguidos de 500 mg una semana después.

Estudios FC en poblaciones especiales

La FC de dalbavancina ha sido estudiada en modelos animales, voluntarios sanos y en determinadas poblaciones especiales como los pacientes con insuficiencia renal (IR) e insuficiencia hepática (IH).^{13,18,20}

Insuficiencia renal o hepática

Tres ensayos clínicos fase III abiertos evaluaron la seguridad, tolerabilidad y FC de dalbavancina en dos regímenes de dosificación (500 o 1.000 mg en dosis única o una dosis inicial de 1.000 mg seguida de una dosis de 500 mg al cabo de una semana) en pacientes con IR, incluyendo pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarrenal como hemodiálisis, y pacientes con IH.²⁰

La exposición plasmática a dalbavancina no se vio aumentada en los pacientes con IR leve, pero sí en pacientes con IR moderada o grave.

En consecuencia, no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con IR leve, moderada o en pacientes en diálisis. En cambio, con IR grave (aclaramiento de creatinina (ClCr) <30 ml/min), los autores recomiendan la administración de una dosis inicial de 750 mg seguida de una segunda dosis 375 mg al cabo de una semana. Dada la falta de información sobre IR grave se recomienda administrar dalbavancina en dos dosis semanales y evitar la dosificación única.

En el grupo de pacientes en hemodiálisis se demostró que dalbavancina no se elimina mediante esta técnica dialítica y que se puede administrar independientemente del momento en que se realice la hemodiálisis.

En el grupo de pacientes con IH, la exposición fue similar en pacientes con IH leve y, aproximadamente, un 30% superior en los de IH moderada o grave, lo que demuestra que no es necesario ajustar la dosis en este grupo poblacional.

Población pediátrica

Un estudio multicéntrico abierto de fase I estudió la PC de dalbavancina en pacientes de entre 12 y 17 años.²¹

Los pacientes con un peso corporal ≥ 60 kg recibieron una dosis única de 1.000 mg y los de menor peso una dosis ajustada por peso de 15 mg/kg. Se observó que la C_{max} y la AUC en plasma eran similares entre los dos grupos y ligeramente inferior (aproximadamente un 30%) a la obtenida en adultos con una dosis única de 1.000 mg.

Farmacodinámica (FD)

Los datos disponibles sobre la FD de dalbavancina son limitados y, en algunos casos, incluso contradictorios. En estudios *in vitro* dalbavancina ha demostrado presentar una actividad bactericida tiempo-dependiente frente a estafilococos y estreptococos.²²

Contrariamente, en un estudio con un modelo de infección animal en ratones neutropénicos se observó una actividad concentración-dependiente y se identificó la AUC/CMI como el mejor parámetro FC/FD predictor de su eficacia antibacteriana.²³

Dowell y colaboradores llevaron a cabo un estudio FC/FD para identificar los puntos de corte de sensibilidad a dalbavancina. Se consideraron dos índices FC/FD diferentes, el tiempo en que las concentraciones de fármaco libre superan el valor de la CMI ($t > CMI$) durante 14 días y un AUC/CMI de 1000 por estafilococos y de 100 para estreptococos²⁴ en base a los puntos de corte estimados que fueron de $\leq 0,5-1$ mg/L para *S. aureus* y 2 mg/L para estreptococos, valores inferiores a la CMI₉₀ de dalbavancina frente a estos microorganismos, lo que demuestra la viabilidad de su administración semanal.

Eficacia clínica

Infecciones de piel y partes blandas

Varios ensayos clínicos aleatorizados han evaluado la eficacia de dalbavancina en el tratamiento de las IPPB y en los que este antibiótico ha obtenido tasas de respuesta clínica similares a las alternativas disponibles.^{25,26}

En un estudio de no inferioridad fase III en 854 pacientes con IPPB complicadas (en un 50% de las cuales se aisló un SARM) dalbavancina (administrada en 2 dosis de 1.000 mg + 500 mg) obtuvo una tasa de respuesta clínica favorable > 90% y similar a linezolid.²⁵ La incidencia de efectos adversos probablemente relacionados con el tratamiento fue superior en el grupo de linezolid.

Discover 1 y Discover 2 fueron dos ensayos clínicos doble ciego, multicéntricos y aleatorizados que demostraron la no inferioridad de dalbavancina frente a vancomicina-linezolid en el tratamiento de las IPPB.²⁷

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dalbavancina (dos dosis) o vancomicina (dosis de 1g o de

15 mg/kg cada 12 h) durante 3 días con la opción de terapia secuencial a linezolid por vía oral (OR) (dosis estándar de 600 mg/12 h) hasta completar 14 días de tratamiento.

Otro ensayo clínico aleatorizado en 698 pacientes con IPPB demostró no inferioridad en la eficacia de una dosis única de dalbavancina de 1.500 mg frente a las dos dosis separadas por una semana. Tampoco se observaron diferencias en los resultados clínicos evaluados a los 14 y 28 días de tratamiento.¹⁹

Los resultados sugieren que la segunda dosis de 500 mg no parece ser esencial para obtener una respuesta clínica mantenida.

Bacteriemia por catéter

Un ensayo clínico abierto, aleatorizado, controlado y multicéntrico de fase II en 75 pacientes con bacteriemia por catéter demostró que la tasa de respuesta clínica y microbiológica fue superior en el grupo de dalbavancina (87,0%; IC 95%: 73,2%-100,0%) en comparación con vancomicina (50,0%; IC 95%: 31,5%-68,5%), mientras que la frecuencia de efectos adversos fue similar entre los dos grupos.

Otros tipos de infecciones

La eficacia de este antimicrobiano ha sido evaluada en otros tipos de infecciones como la osteomielitis esternal asociada a mediastinitis, pero en un modelo de infección animal murino. En esta experiencia, la eficacia de dalbavancina administrada por vía intraperitoneal (dosis de carga de 20 mg/kg seguida de 10 mg/kg día durante 7 o 14 días) fue similar a la de vancomicina intraperitoneal (50 mg/kg cada 12 h) en la reducción de las unidades formadoras de colonias en el hueso.²⁸

Seguridad

Dalbavancina presenta un perfil de tolerabilidad muy favorable, y los efectos adversos más frecuentes son los de tipo gastrointestinal.²⁹

En un ensayo clínico de fase I comparado con placebo se administraron diferentes dosis de carga y de mantenimiento de dalbavancina que fue bien tolerada en todos los grupos de dosificación.

Los efectos adversos más frecuentes tanto en el grupo placebo como en el de dalbavancina fueron pirexia y cefalea. Ningún participante en el estudio presentó cambios en la función auditiva o vestibular, ni se identificó ninguna relación entre la incidencia o gravedad de los efectos adversos y la dosis de dalbavancina.¹³

La seguridad de una dosis única de dalbavancina de 1.500 mg fue evaluada en un estudio realizado en 50

pacientes y los efectos adversos fueron comparables a los de la dosis única de 1.000 mg.³⁰

Finalmente, en un estudio reciente desarrollado a partir de datos de 3.002 pacientes con IPPB, incluidos en 7 ensayos clínicos aleatorizados, se observó que la frecuencia de efectos adversos de dalbavancina era similar o menor (799/1778; 44,9%) que la de sus comparadores (573/1224; 46,8%, $p=0,012$).³¹

Aportaciones de la dalbavancina

Entre las principales ventajas que ofrece dalbavancina en relación con las alternativas disponibles, cabe destacar su favorable FC que posibilita su administración semanal. Este hecho es de gran relevancia, ya que permite que los pacientes con infecciones por bacterias grampositivas y que requieren un tratamiento antibiótico por vía parenteral puedan ser tratados sin la necesidad de mantener una hospitalización prolongada. Por otra parte, se presenta como una buena opción terapéutica en los casos en que se sospeche que podría haber una mala adherencia del paciente al tratamiento antibiótico por vía oral de forma ambulatoria, así como en aquellos casos de pacientes que han presentado complicaciones en el catéter endovenoso.

Otra de las principales novedades radica en la posibilidad de tratar pacientes afectados de IPPB con una dosis única de este antibiótico. Esta práctica podría dar lugar a una reducción de la estancia hospitalaria y, por tanto, los costes de hospitalización. Sin embargo, hasta la actualidad lo cierto es que no se dispone de estudios farmacoeconómicos que hayan evaluado este aspecto.

Los principales inconvenientes de este antibiótico son el elevado coste y el desconocimiento de la actitud a seguir en el caso de pacientes que no presenten una correcta evolución clínica y están en el período de ventana de acción teórica de este antibiótico (1 semana). Esta situación puede generar incertidumbres a la hora de introducir otro antibiótico como tratamiento de rescate o de administrar dosis adicionales de dalbavancina.

Además, su prolongada semivida de eliminación puede dificultar considerablemente el manejo de los pacientes que puedan presentar una reacción alérgica potencialmente atribuible a este antibiótico, así como alargar los efectos adversos en el caso de que apareciera toxicidad.

Tedizolid

Tedizolid (TR-700) es una oxazolidinona de segunda generación comercializado por la AEMPS en abril de

2015 para el tratamiento de las IPPB causadas por microorganismos grampositivos en pacientes adultos.

Mecanismo de acción

Tedizolid ejerce su acción bacteriostática inhibiendo la síntesis proteica bacteriana mediante su unión al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S, evitando así la formación del complejo de iniciación ribosómico 70S.³²⁻³⁵

De esta forma interrumpe la elongación peptídica y el comienzo de la síntesis proteica.

Actividad antibacteriana

Potencia antibacteriana *in vitro*

Tedizolid muestra una elevada actividad *in vitro* frente a microorganismos grampositivos, incluyendo aquellos con sensibilidad reducida frente a linezolid y otros antibióticos habitualmente utilizados en el tratamiento de infecciones producidas por estas bacterias.³⁶⁻³⁹

La CMI de tedizolid es de 0,5 mg/L o inferior para cepas de SARM o SASM, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y *Enterococcus faecalis*;⁴⁰ mientras que este valor es de 0,25 mg/L o inferior en el caso de cepas del grupo *Streptococcus anginosus* (incluyendo *S. anginosus*, *Streptococcus intermedius* y *Streptococcus constellatus*). Esta actividad resulta entre 2 y 4 veces superior a la de linezolid.⁴¹

Tedizolid ha mostrado elevada actividad *in vitro* frente a cepas de microorganismos grampositivos con sensibilidad reducida a los antibióticos habitualmente utilizados en infecciones por estos microorganismos. La actividad de tedizolid resultó entre 4 y 8 veces superior a la observada con linezolid en un estudio que incluyó 302 cepas de SARM y 220 cepas de *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina.⁴²

A pesar de la elevada actividad *in vitro* de tedizolid frente a microorganismos grampositivos, se debe considerar que ésta es muy limitada cuando la bacteria está formando biofilm.⁴³

La actividad de tedizolid frente a microorganismos grampositivos anaerobios es elevada.⁴¹ Así, el rango de CMI de tedizolid frente a estos microorganismos fue entre 4 y 8 veces inferior al observado con linezolid.

Por último, de forma similar a linezolid, tedizolid muestra una actividad limitada frente a microorganismos gramnegativos.

Resistencia a tedizolid

Se han descrito diversos mecanismos de resistencia frente a oxazolidinonas, entre los que destacan muta-

ciones en los genes que codifican el ARNr 23S^{44,45} o proteínas ribosómicas L3 (*rplC*) y L4 (*rplD*)⁴⁶⁻⁴⁸ y la transmisión horizontal del gen de resistencia a cloranfenicol-florfenicol (*cfr*).^{49,50}

En general, la presencia de mutaciones cromosómicas en los genes que codifican el ARNr 23S o las proteínas ribosómicas L3 y L4 muestran resistencia cruzada a tedizolid;⁴⁰ mientras que la presencia del gen *cfr*, el cual limita la actividad de linezolid, no se ha asociado a resistencia a tedizolid.^{40,51}

Recientemente, se ha identificado el gen *optrA* en cepas de *E. faecalis* y *E. faecium*, localizado en plásmido, el cual codifica para un transportador ABC que confiere resistencia a oxazolidinonas, y también a fenicoles.⁵² Generalmente, a pesar de que la actividad de tedizolid es superior a linezolid frente a microorganismos grampositivos resistentes, se debe considerar una sensibilidad limitada a tedizolid cuando los mecanismos de resistencia implicados son mutaciones en los genes que codifican para el ARNr 23S, el gen *rplC* y/o el gen *rplD*.^{42,51,53,54}

Farmacocinética (FC)

Los diferentes estudios han incluido como objetivo principal el análisis del comportamiento farmacocinético de tedizolid y no de tedizolid fosfato, dado que tanto los niveles en plasma como en orina de este último fueron prácticamente indetectables después de la administración por vía OR e IV.⁵⁵

Tedizolid ha demostrado una FC lineal dosis-dependiente.^{40,56}

La FC en sujetos sanos fue similar tras la administración por vía OR y por vía IV, por lo que no es necesario realizar ajuste de dosis para pasar de una vía de administración a otra.⁵⁵

Absorción

Tras la administración por vía OR, tedizolid fosfato se convierte rápidamente en el fármaco activo tedizolid por las fosfatasas alcalinas apicales, enzimas inespecíficas localizados en múltiples membranas celulares del organismo.⁵⁷

La biodisponibilidad OR de tedizolid es del 91,5% (IC 90%: 86,8-96,4%).⁵⁵ Tedizolid fosfato puede administrarse con independencia de las comidas.⁵⁸

Distribución

Tras la administración de dosis múltiples por vía OR o IV, tedizolid fosfato alcanza el estado estacionario en 3 días con una acumulación de tedizolid de aproximadamente el 30%.^{40,55}

La unión a proteínas plasmáticas de tedizolid osciló entre el 86,1% y el 91,9% en un estudio llevado a

cabo en voluntarios sanos.⁵⁹ El volumen de distribución de tedizolid fue más del doble del valor observado para linezolid (Vd 101 L).⁶⁰

Penetración tisular

El fármaco activo tedizolid es una molécula lipófila que presenta una elevada penetración en plasma, fluido intersticial, muscular y adiposo, líquido de revestimiento epitelial y macrófagos alveolares pulmonares, tal como se ha observado en estudios efectuados mediante microdialisis.^{56,59,61}

Eliminación

Tedizolid se metaboliza mayoritariamente en el hígado y el tedizolid sulfato es el metabolito aislado de forma mayoritaria tanto en heces (82%) como en orina (18%).⁶⁰ La actividad antimicrobiana de este metabolito es muy limitada. Otros metabolitos se han aislado de forma minoritaria, de los que únicamente desmetil tedizolid parece conservar actividad antimicrobiana.⁶⁰

La semivida de eliminación fue superior a las 10 horas en la mayoría de estudios para todas las dosis administradas.^{55,58,60}

Posología

La dosis recomendada es de 200 mg por vía OR o IV administrados una vez al día durante 6 días.

Estudios FC en poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

En un ensayo clínico fase I abierto observó que la FC de la administración de una dosis única de tedizolid IV fue similar en sujetos con IR grave no sometidos a diálisis (tasa de filtrado glomerular estimada <30 mL/min/1,73m²) frente a un grupo control.⁶²

Asimismo, la exposición a tedizolid fue de un 25% inferior en los pacientes con IR en estadio terminal frente a la observada en los pacientes con IR que no requirieron hemodiálisis y la observada en el grupo control formado por sujetos sanos.⁶² Menos del 10% de la dosis administrada fue eliminada durante una sesión de diálisis de 4 horas. De acuerdo con los resultados de este y de otros estudios,⁶³ se concluye que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con diferentes grados de IR.

En un ensayo clínico fase I abierto, la administración de una dosis única de 200 mg de tedizolid fosfato OR resultó en un aumento del valor de la AUC_{0-∞} del 34% en los pacientes con IH grave y del 22% en los pacientes con IH moderada respecto a sus controles, respectivamente.⁶² Este aumento en la exposición al antimicrobiano carece de relevancia clínica, por lo

que no es necesario ajustar la dosis de tedizolid en pacientes con IH.

Adolescentes y adultos de edad superior a los 65 años

Los perfiles de exposición a tedizolid en adolescentes (12-17 años) con sospecha o infección documentada fueron similares a los descritos en población adulta con buena tolerabilidad, por lo que no es necesario el ajuste de dosis en esta población.⁶⁴ Hasta el momento no se dispone de datos en poblaciones menores de 12 años, aunque está previsto llevar a cabo un estudio fase I que evaluará el comportamiento farmacocinético y la seguridad de la administración de una dosis única de tedizolid OR e IV en pacientes hospitalizados de este grupo de edad (NCT02750761).⁶⁵

Por último, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes de edad superior a los 65 años.⁶⁶

Obesidad

Los parámetros farmacocinéticos de tedizolid en pacientes obesos (índice de masa corporal (IMC) > 30) y en pacientes con obesidad grave (IMC > 35) resultaron similares a los observados en pacientes no obesos, por lo que no se requiere ajuste de dosis en esta población.⁶⁷

Sin embargo, todavía no se dispone de un esquema de dosificación para las oxazolidinonas en obesos dado que la FC en esta población es frecuentemente impredecible y condicionada por otras comorbilidades como la insuficiencia renal.

Farmacodinamia (FD)

El comportamiento FD de tedizolid fosfato o de tedizolid no ha sido completamente establecido. Uno de los principales trabajos que tuvo como objetivo su evaluación llevó a cabo estudios de fraccionamiento de dosis de tedizolid fosfato/tedizolid en un modelo neutropénico de ratones con infección en extremidades inferiores por cepas de SASM y SARM.⁶⁸ De acuerdo con los resultados, el índice farmacodinámico AUC₀₋₂₄/CMI obtuvo la mejor correlación con la eficacia de tedizolid (r² 0,984), frente a los índices T/CMI (r² 0,624) y C_{max} / CMI (r² 0,757).

Posteriormente, se observó que la presencia de granulocitos aumentó considerablemente la actividad de TR-700 en un modelo de ratón no neutropénico con infección por una cepa de SARM.⁶⁹ De estos estudios se extrapoló un valor del índice AUC₀₋₂₄/CMI de 3 en animales inmunocompetentes a partir de un valor de 50 en un modelo en neutropénicos.⁷⁰

Considerando este dato, la probabilidad estimada de obtener un valor del índice AUC₀₋₂₄/CMI de 3 en humanos se aproximó a cero cuando la CMI del

microorganismo fue de 2 mcg/mL o superior.⁷¹ Por otra parte, la probabilidad resultó superior al 98% cuando la CMI del microorganismo fue de 0,5 mcg/mL o inferior.

Eficacia clínica

Tedizolid obtuvo la indicación en IPPB40 tras la realización de un estudio fase II y dos estudios fase III.

Estudio fase II

Un ensayo clínico fase II, aleatorizado y doble ciego tuvo como objetivo evaluar la eficacia de tedizolid fosfato administrado a dosis de 200 mg, 300 mg o 400 mg una vez al día durante 5-7 días en pacientes con IPPB.⁷²

La tasa de curación clínica valorada en la visita donde se analiza el resultado de la terapia una vez el tratamiento se ha completado, entre 7 y 14 días después de finalizar el tratamiento en los pacientes clínicamente evaluables, fue del 98,2% (55/56) para el grupo que recibió 200 mg de tedizolid fosfato y del 94,4% (51/54) para el grupo que recibió 300 mg o 400 mg del antibiótico, sin observarse diferencias en función del tipo y tamaño de la lesión, o la gravedad de la infección.

En la población microbiológicamente evaluable se observó una tasa de erradicación microbiológica similar para todos los grupos de dosis de tedizolid, y se obtuvo el valor de 97,7% (130/133) cuando se consideró el total de microorganismos aislados, del 97,9% (92/94) cuando se consideraron sólo las cepas de SARM y del 95,7% (22/23) para las cepas de SASM.⁷³

Estudios fase III

Establish-1

Estudio aleatorizado, doble ciego, doble simulación, multicéntrico, multinacional diseñado con el objetivo de establecer la no inferioridad de la administración de tedizolid fosfato 200 mg, una vez al día durante 6 días por vía OR, frente a la administración de linezolid 600 mg cada 12 horas durante 10 días por vía OR, en el tratamiento de IPPB.⁷⁴ Un total de 667 pacientes de 18 años fueron aleatorizados a recibir tedizolid fosfato o linezolid entre el 12 de agosto de 2010 y el 30 de septiembre de 2011. En el análisis de intención de tratar, la tasa de respuesta clínica temprana fue de 79,5% (IC 95%: 74,8% a 83,7%) en los 332 pacientes incluidos en el grupo tedizolid fosfato frente a 79,4% (IC 95%: 74,7% a 83,6%) en los 335 pacientes incluidos en el grupo linezolid (diferencia de tratamiento: 0,1% (IC 95%: -6,1% a -6,2%), por lo que tedizolid fosfato no resultó inferior a linezolid.

Además, la tasa de respuesta clínica sostenida al final

del tratamiento (día 11) y la de respuesta clínica valorada por el investigador a los 7-14 días de finalizar el tratamiento no fueron inferiores en el grupo de tedizolid frente al de linezolid.

No se observaron diferencias en la tasa de respuesta clínica valorada por el investigador a los 7-14 días después de la finalización del tratamiento en función de la cepa de *S. aureus* aislada (cepas de SARM, SASM o cepas positivas para el gen de leucocidina de Panton-Valentine).

Establish-2

Estudio aleatorizado, doble ciego, multinacional, de no inferioridad, diseñado en grupos paralelos con el objetivo de evaluar la eficacia de la administración de tedizolid fosfato 200 mg, una vez al día durante 6 días por vía IV, frente de la administración de linezolid 600 mg cada 12 horas durante 10 días por vía IV, en el tratamiento de IPPB, con la posibilidad de terapia secuencial a vía OR.⁷⁵ Un total de 666 pacientes fueron aleatorizados a recibir tedizolid (n=332) o linezolid (n=334) entre el 28 de septiembre de 2011 y el 10 de enero de 2013. De acuerdo con los resultados, la terapia secuencial de tedizolid de vía IV a vía OR no resultó inferior a linezolid. Así, la tasa de respuesta clínica temprana fue del 85% en el grupo tedizolid fosfato frente al 83% en el grupo linezolid (diferencia de tratamiento: 2,6% (IC 95%: -3,0% a -8,2%).

Además, la tasa de respuesta clínica sostenida al final del tratamiento (día 11) y la de respuesta clínica valorada por el investigador a los 7-14 días de finalizar el tratamiento no fueron inferiores en el grupo de tedizolid frente al de linezolid.

La no inferioridad de tedizolid fosfato se mantuvo cuando el microorganismo grampositivo aislado correspondió a cepas de SARM.

Con el objetivo de optimizar la evaluación de la eficacia de tedizolid y linezolid, un trabajo llevó a cabo un análisis de los datos agrupados de ambos ensayos en fase III.⁷⁶

En el análisis agrupado de los datos tedizolid resultó no inferior a linezolid en la respuesta clínica a las 48-72 horas evaluada en la población Intent-To-Treat (81,6% frente a 79,4%; diferencia: 2,2% (IC 95%: -2,0 a -6,5), en la respuesta clínica programada al final del tratamiento (87,0% frente a 87,9%; diferencia: -0,8% [IC 95% : -4,4 a -2,7]) ni en la respuesta clínica valorada por el investigador a los 7-14 días después de la finalización del tratamiento (86,7% frente a 86,8%; diferencia: -0,1 (IC 95%: -3,8 a -3,6). Estos resultados fueron similares de forma independiente al microorganismo grampositivo aislado.

Actualmente, se están realizando ensayos clínicos adicionales con el objetivo de evaluar la eficacia de tedizolid en IPPB (NCT02066402, NCT01967225).^{77,78}

En cuanto a la evaluación de otras indicaciones, en estos momentos se está llevando a cabo un estudio fase III, doble ciego, aleatorizado con el objetivo de comparar tedizolid frente a linezolid en pacientes con neumonía por grampositivos y sometidos a ventilación mecánica (NCT02019420).⁷⁹

Seguridad

Tedizolid presenta un perfil de tolerabilidad más favorable que linezolid. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia han sido de tipo gastrointestinal (náuseas 8% en el grupo tedizolid frente a 12% en el grupo linezolid, diarrea 4% frente a 5% y vómitos 3% frente a 6%, respectivamente) y del sistema nervioso central (cefalea 6% y vértigo 2%, tanto en el grupo de tedizolid como en el grupo de linezolid).⁴⁰

Su toxicidad hematológica fue evaluada de forma detallada en un estudio que abarcó 1.333 pacientes previamente incluidos en dos estudios de fase III/74,75 diseñados con el objetivo de comparar este antimicrobiano (n = 664) frente a linezolid (n = 669) en IPPB.⁷⁶

De acuerdo con los resultados, se observó un recuento de plaquetas inferior a 150.000/mm³ en los días 7 a 9 de tratamiento en el 3,7% de los pacientes que recibieron tedizolid frente al 5,6% en aquellos que recibieron linezolid, y esta diferencia aumentó al 4,9% y 10,8% al final del tratamiento (días 11-13), y en el 6,4% y 12,6%, 7-14 días después de finalizar el tratamiento, respectivamente. Los autores consideraron esta diferencia entre tedizolid y linezolid relevante. Además, estos resultados fueron paralelos a los observados en un estudio fase I, en el que los pacientes incluidos no desarrollaron toxicidad hematológica en ninguna de las líneas celulares después de la administración de 200 mg de tedizolid durante 21 días.^{80,81} Sin embargo, estos resultados deberían ser confirmados cuando tedizolid sea administrado en tratamientos prolongados.

Aportaciones del tedizolid

Tedizolid muestra una actividad *in vitro* superior a la de linezolid frente a microorganismos grampositivos, incluyendo aquellos con sensibilidad reducida frente a los antibióticos habitualmente utilizados en infecciones por estas bacterias.

Una de las características que hace más atractivo a tedizolid es su actividad frente a cepas de estafilococos que contienen el gen *cfr*, dada la elevada capacidad de transmisión de este mecanismo de resistencia entre cepas de esta especie y otros microorganismos grampositivos.⁸² Sin embargo, la frecuencia de aparición de cepas con este mecanismo

de resistencia es reducida, lo que conduce a que la CMI de linezolid frente a microorganismos grampositivos se haya mantenido estable en los últimos años.⁸³

La biodisponibilidad de tedizolid es elevada, tanto por vía OR como por vía IV, de forma similar a linezolid. Sin embargo, tedizolid presenta una FC más favorable, especialmente dada su semivida biológica prolongada, que permite su administración en una dosis única diaria. Adicionalmente, la administración de tedizolid parece asociarse a un riesgo inferior de efectos adversos hematológicos, así como de desarrollar síndrome serotoninérgico cuando se administra con otros fármacos relacionados con este síndrome. Sin embargo, se desconoce su perfil de seguridad en tratamientos más prolongados a los evaluados en los ensayos clínicos.

La administración de tedizolid fosfato durante 6 días no resultó inferior a la administración de linezolid durante 10 días en tres ensayos clínicos, uno de fase II y dos de fase III. Así, tedizolid fosfato constituye una alternativa terapéutica en el tratamiento actual con linezolid y otros antibióticos comercializados para IPPB, como vancomicina, teicoplanina, daptomicina, tigeciclina, dalbavancina y ceftarolina.⁸⁴ En aquellas situaciones en las que, tras un periodo de hospitalización, se prevea el manejo extrahospitalario de la infección, tedizolid constituye una alternativa a la terapia secuencial utilizada con linezolid OR y a la terapia en dos dosis parenterales espaciadas 7 días con dalbavancina. El coste diario del tratamiento con tedizolid resulta muy superior al de linezolid, especialmente desde que se comercializaron las especialidades genéricas.

Actualmente, se está evaluando si la diferencia en la duración de tratamiento de tedizolid frente a linezolid mantiene la eficacia del primero en otras patologías infecciosas, como neumonía, con el objetivo de posicionar tedizolid en el arsenal antimicrobiano disponible.⁸⁵ En caso de confirmarse estos hallazgos, posiblemente la utilización de tedizolid podría asociarse con una reducción de los recursos económicos derivados principalmente de una menor estancia hospitalaria.

En el momento actual, dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas en los subgrupos estudiados, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.⁸⁴

En la tabla 1 se muestran las características de estos dos antibióticos comparadas con las de los agentes disponibles.

A la taula 1 es mostren les característiques d'aquests dos antibiòtics comparades amb els dels agents disponibles.

Tabla 1. Características comparativas más relevantes de los antibióticos activos frente a los microorganismos grampositivos multiresistentes

	Dalbavancina	Tedizolid	Vancomicina	Teicoplanina	Linezolid
Indicaciones terapéuticas	Infecciones bacterianas de piel y partes blandas causadas por microorganismos grampositivos	Infecciones bacterianas de piel y partes blandas causadas por microorganismos grampositivos	Diferentes tipos de infecciones graves causadas por microorganismos grampositivos	Diferentes tipos de infecciones graves causadas por microorganismos grampositivos	Neumonía adquirida en la comunidad Neumonía nosocomial Infecciones bacterianas de piel y partes blandas causadas por microorganismos grampositivos
Farmacocinética	Tiempo de semivida prolongado (> 7 días) que permite administración semanal Eliminación renal y no renal	Administración como profármaco (tedizolid fosfato) Tiempo de semivida prolongado (> 10h) Eliminación hepática mayoritaria (81,5% en heces, 18% en orina)	Tiempo de semivida de 3-6h Eliminación renal mayoritaria	Tiempo de semivida prolongado (100-170h) que permite la administración en dosis única diaria Eliminación renal mayoritaria	Tiempo de semivida de 5h Eliminación renal y no renal
Dosificación	1.000 mg seguido de 500 mg a los 7 días Dosis única dosis de 1.500 mg	200mg al día durante 6 días	30-50 mg/kg/día (Cada 12h habitualmente)	Dcarga: 400-800 mg/12h por 3 dosis Dmantenimiento: 8-12 mg/kg/día	Dosis estándar de 600 mg/12h
Monitorización de niveles plasmáticos	No disponible	No disponible	Disponible y necesaria para mejorar eficacia y prevenir toxicidad	Necesaria pero no disponibles por métodos rutinarios	Necesaria pero sólo disponible para técnicas de HPLC
Toxicidad	Efectos adversos a nivel gastrointestinal y pirexia	Náuseas, cefalea, vómitos, diarrea, vértigo, toxicidad hematológica	Nefrotoxicidad y ototoxicidad	Nefrotoxicidad y ototoxicidad	Toxicidad hematológica, neuropatía óptica y periférica
Coste por tratamiento completo (PVL)	Coste tratamiento (2 dosis semanales (1.000 + 500 mg) o una dosis única 1.500 mg): 1.395,0 euros	Coste tratamiento: 1.192,0 euros	Coste de 14 días de tratamiento a una dosis estándar de 1 g/12h: 193,2 euros	Coste de 14 días de tratamiento a una dosis estándar de 400 mg/12h 3 dosis y después 400 mg/24h: 322,5 euros	Coste de 14 días de tratamiento a la dosis estándar de 600 mg/12h*

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; PVL: precio de venta del laboratorio.

* La reciente incorporación de especialidades genéricas de linezolid a inicios de 2016 ha provocado que el coste real actual de este fármaco suponga menos del 10% del coste de adquisición cuando no había expirado la patente de este antibiótico.

Referencias

- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net). [Disponible a: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx. Acceso: 2 de Agosto de 2016].
- Grau S, Fondevilla E, Freixas N, et al. Relationship between consumption of MRSA-active antibiotics and burden of MRSA in acute care hospitals in Catalonia, Spain. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(4):1193-1197.
- Malabarba A, Goldstein BP. Origin, structure, and activity in vitro and in vivo of dalbavancin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55 Suppl 2:ii15-20.
- Jones RN, Fritsche TR, Sader HS, Goldstein BP. Antimicrobial spectrum and potency of dalbavancin tested against clinical isolates from Europe and North America (2003): initial results from an international surveillance protocol. *J Chemother*. 2005;17(6):593-600.
- Jones RN, Stilwell MG, Sader HS, Fritsche TR, Goldstein BP. Spectrum and potency of dalbavancin tested against 3322 Gram-positive cocci isolated in the United States Surveillance Program (2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54(2):149-153.
- Lopez S, Hackbarth C, Romano G, Trias J, Jabes D, Goldstein BP. In vitro antistaphylococcal activity of dalbavancin, a novel glycopeptide. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 2:ii21-24.
- Streit JM, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6,000 clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;48(2):137-143.
- Streit JM, Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Dalbavancin activity against selected populations of antimicrobial-resistant Gram-positive pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;53(4):307-310.
- Biedenbach DJ, Ross JE, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Activity of dalbavancin tested against *Staphylococcus* spp. and beta-hemolytic *Streptococcus* spp. isolated from 52 geographically diverse medical centers in the United States. *J Clin Microbiol*. 2007;45(3):998-1004.
- Ergin A, Ercis S, Hascelik G. In vitro susceptibility, tolerance and MLS resistance phenotypes of Group C and Group G streptococci isolated in Turkey between 1995 and 2002. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22(2):160-163.
- Hanslik T, Hartig C, Jurand C, et al. Clinical significance of tolerant strains of streptococci in adults with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(8):852-857.
- Zaoutis T, Schneider B, Steele Moore L, Klein JD. Antibiotic susceptibilities of group C and group G streptococci isolated from patients with invasive infections: evidence of vancomycin tolerance among group G serotypes. *J Clin Microbiol*. 1999;37(10):3380-3383.
- Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):940-945.
- Biedenbach DJ, Jones RN. Multicenter evaluation of the in vitro activity of dalbavancin tested against staphylococci and streptococci in 5 European countries: results from the DECIDE Surveillance Program (2007). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(2):177-184.
- Mendes RE, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Update on dalbavancin activity tested against Gram-positive clinical isolates responsible for documented skin and skin-structure infections in US and European hospitals (2011-13). *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):276-278.
- Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4):1849-1855.
- Cavaleri M, Riva S, Valagussa A, et al. Pharmacokinetics and excretion of dalbavancin in the rat. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 2:ii31-35.
- Dorr MB, Jabes D, Cavaleri M, et al. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 2:ii25-30.
- Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):545-551.
- Marbury T, Dowell JA, Seltzer E, Buckwalter M. Pharmacokinetics of dalbavancin in patients with renal or hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(4):465-476.
- Bradley JS, Puttagunta S, Rubino CM, Blumer JL, Dunne M, Sullivan JE. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single dose dalbavancin in children 12-17 years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):748-752.
- Goldstein BP, Draghi DC, Sheehan DJ, Hogan P, Sahn DF. Bactericidal activity and resistance development profiling of dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(4):1150-1154.
- Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of the glycopeptide dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(5):1633-1642.
- Dowell JA, Goldstein BP, Buckwalter M, Stogniew M, Damle B. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of dalbavancin, a novel glycopeptide antibiotic. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(9):1063-1068.
- Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1407-1415.
- Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, et al. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):1298-1303.
- Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2169-2179.
- Barnea Y, Lerner A, Aizic A, et al. Efficacy of dalbavancin in the treatment of MRSA rat sternal osteomyelitis with mediastinitis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(2):460-463.
- Boucher HW, Talbot GH, Dunne MW. Dalbavancin or oritavancin for skin infections. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1161-1162.
- Dunne MW, Zhou M, Darpo B. A thorough QT study with dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(4):393-398.
- Dunne MW, Talbot GH, Boucher HW, Wilcox M, Puttagunta S. Safety of dalbavancin in the treatment of skin and skin structure infections. A pooled analysis of randomized, comparative studies. *Drug Saf*. 2016;39(2):147-157.
- Colca JR, McDonald WG, Waldon DJ, et al. Cross-linking in the living cell locates the site of action of oxazolidinone antibiotics. *J Biol Chem*. 2003;278(24):21972-21979.
- Kanafani ZA, Corey GR. Tedizolid (TR-701): a new oxazolidinone with enhanced potency. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(4):515-522.
- Wilson DN, Schluenzen F, Harms JM, Starosta AL, Connell SR, Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(36):13339-13344.
- Leach KL, Swaney SM, Colca JR, et al. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol Cell*. 2007;26(3):393-402.
- Hui Y, Xiaojun L. Tedizolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1051-1060.
- Zhanel GG, Love R, Adam H, et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs*. 2015;75(3):253-270.
- Durkin MJ, Corey GR. New developments in the management of severe skin and deep skin structure infections - focus on tedizolid. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:857-862.
- Locke JB, Zurenko GE, Shaw KJ, Bartal K. Tedizolid for the management of human infections: in vitro characteristics. *Clin Infect Dis*. 2014;58 Suppl 1:S35-42.
- Sivextro® (tedizolid fosfato) [package insert]. [Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020543s001_0205436s00101bl.pdf. Acceso: 29 de mayo de 2016].
- Lee Y, Hong SK, Choi S, Im W, Yong D, Lee K. In vitro activity of tedizolid against gram-positive bacteria in patients with skin and skin structure infections and hospital-acquired pneumonia: a Korean multicenter study. *Ann Lab Med*. 2015;35(5):523-530.
- Barber KE, Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):152-155.
- Schmidt-Malan SM, Greenwood Quintance KE, Karau MJ, Patel R. In vitro activity of tedizolid against staphylococci isolated from prosthetic joint infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;85(1):77-79.
- Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet*. 2001;357(9263):1179.
- Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001;358(9277):207-8.
- Locke JB, Hilgers M, Shaw KJ. Novel ribosomal mutations in *Staphylococcus aureus* strains identified through selection with the oxazolidinones linezolid and tedizolid (TR-700). *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5265-5274.
- Kosowska-Shick K, Julian KG, McGhee PL, Appelbaum PC, Whitener CJ. Molecular and epidemiologic characteristics of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci at a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(1):34-39.
- Poumaras S, Ntokou E, Zarkotou O, et al. Linezolid dependence in *Staphylococcus epidermidis* bloodstream isolates. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(1):129-132.
- Toh SM, Xiong L, Arias CA, et al. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol*. 2007;64(6):1506-1514.
- Kehrenberg C, Schwarz S, Jacobsen L, Hansen LH, Vester B. A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. *Mol Microbiol*. 2005;57(4):1064-1073.
- Chen H, Yang Q, Zhang R, et al. In vitro antimicrobial activity of the novel oxazolidinone tedizolid and comparator agents against *Staphylococcus aureus* and linezolid-resistant Gram-positive pathogens: a multicentre study in China. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(3):276-277.

52. Wang Y, Lv Y, Cai J, et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(8):2182-2190.
53. Silva-Del Toro SL, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. In vitro activity of tedizolid against linezolid-resistant staphylococci and enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016.
54. Sahn DF, Deane J, Bien PA, et al. Results of the surveillance of Tedizolid activity and resistance program: in vitro susceptibility of gram-positive pathogens collected in 2011 and 2012 from the United States and Europe. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;81(2):112-118.
55. Flanagan S, Fang E, Munoz KA, Minassian SL, Prokocimer PG. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid. *Pharmacotherapy.* 2014;34(9):891-900.
56. Flanagan S, Passarell J, Lu Q, Fiedler-Kelly J, Ludwig E, Prokocimer P. Tedizolid population pharmacokinetics, exposure response, and target attainment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6462-6470.
57. Heimbach T, Oh DM, Li LY, et al. Absorption rate limit considerations for oral phosphate prodrugs. *Pharm Res.* 2003;20(6):848-856.
58. Flanagan SD, Bien PA, Munoz KA, Minassian SL, Prokocimer PG. Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple dose, effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):240-250.
59. Housman ST, Pope JS, Russomanno J, et al. Pulmonary disposition of tedizolid following administration of once-daily oral 200-milligram tedizolid phosphate in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2627-2634.
60. Ong V, Flanagan S, Fang E, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(8):1275-1284.
61. Sahre M, Sabarinath S, Grant M, et al. Skin and soft tissue concentrations of tedizolid (formerly torezolid), a novel oxazolidinone, following a single oral dose in healthy volunteers. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(1):51-54.
62. Flanagan S, Minassian SL, Morris D, et al. Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6471-6476.
63. Flanagan S, Prokocimer P. Reduction in tedizolid plasma exposure among end-stage renal disease patients undergoing dialysis is explained by variations in ideal body weight. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3246-7.
64. Bradley JS, Flanagan SD, Arrieta AC, Jacobs R, Capparelli E, Prokocimer P. Pharmacokinetics, safety and tolerability of single oral or intravenous administration of 200 mg tedizolid phosphate in adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(6):628-33.
65. A study of oral and intravenous (IV) tedizolid phosphate in hospitalized participants, ages 2 to <12 years, with confirmed or suspected bacterial infection (MK-1986-013). [Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02750761?term=telizolid&rank=1>(NCT02750761). Acceso: 29 de mayo de 2016].
66. Dreskin HJ MK, Fang E, Minassian SL, Subich D, Flanagan S, Prokocimer P. Safety and pharmacokinetics of single oral administration of tedizolid phosphate in healthy elderly subjects and adult control subjects.[Abstract A-1293]. Póster presentat al 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 9-12, 2012, San Francisco, CA.
67. Flanagan S MS, Passarell JA, et al. Tedizolid plasma pharmacokinetics are comparable in obese and nonobese patients and healthy patients.[Abstract P1703]. Póster presentat a l'European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 10-13 May 2014, Barcelona, Spain.
68. Louie A, Liu W, Kulawy R, Drusano GL. In vivo pharmacodynamics of torezolid phosphate (TR-701), a new oxazolidinone antibiotic, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3453-3460.
69. Drusano GL, Liu W, Kulawy R, Louie A. Impact of granulocytes on the antimicrobial effect of tedizolid in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):5300-5305.
70. Lodise TP, Drusano GL. Use of pharmacokinetic/pharmacodynamic systems analyses to inform dose selection of tedizolid phosphate. *Clin Infect Dis.* 2014;58 Suppl 1:S28-34.
71. Anti-infective drugs advisory committee meeting. [homepage on the internet]. Silver Spring: US Food and Drug Administration. Tedizolid phosphate for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections [updated 2014 Mar 31]. [Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM390790.pdf>. Acceso: 29 de mayo de 2016]
72. Prokocimer P, Bien P, Surber J, et al. Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population pharmacokinetics, and efficacy of oral torezolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):583-592.
73. Prokocimer P, Bien P, Deanda C, Pillar CM, Bartizal K. In vitro activity and microbiological efficacy of tedizolid (TR-700) against Gram-positive clinical isolates from a phase 2 study of oral tedizolid phosphate (TR-701) in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4608-4613.
74. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA.* 2013;309(6):559-569.
75. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):696-705.
76. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, et al. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):864-871.
77. Efficacy and safety of intravenous to oral 6-day tedizolid phosphate vs. intravenous to oral 10-day linezolid in patients with acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSSI). [Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02066402?term=tr701&rank=26> (NCT02066402). Acceso: 29 de mayo de 2016].
78. Safety and efficacy of BAY1192631 in Japanese patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MARSA) Infections. [Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01967225?term=telizolid&rank=8> (NCT01967225). Acceso: 29 de mayo de 2016].
79. TR-701 FA vs linezolid for the treatment of nosocomial pneumonia. [Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02019420?term=telizolid&rank=21> (NCT02019420). Acceso: 29 de mayo de 2016].
80. Prokocimer P BP, Muñoz KA, Aster R. Haematological effects of TR-701, linezolid and placebo administered for 21 days in healthy subjects. [Abstract A-2069]. Póster presentat al 48 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 25-28, 2008, Washington, DC.
81. Lodise TP, Bidell MR, Flanagan SD, Zasowski EJ, Minassian SL, Prokocimer P. Characterization of the haematological profile of 21 days of tedizolid in healthy subjects. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2553-8.
82. Moellering RC, Jr. Tedizolid: a novel oxazolidinone for Gram-positive infections. *Clin Infect Dis.* 2014;58 Suppl 1:S1-3.
83. Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Ross JE, Jones RN. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(4):2273-2280.
84. Informe de posicionamiento terapéutico de tedizolid fosfato (Sivextro®) en el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (data de publicació: 21 d'octubre de 2015). [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-telizolid-sivextro.pdf>. Acceso: 29 de mayo de 2016].
85. Burdette SD, Trotman R. Tedizolid: the first once-daily oxazolidinone class antibiotic. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1315-1321.

En un clic...

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- a) Nuevas consultas farmacoterapéuticas publicadas en el CIM Virtual del CedimCat, servicio en línea de consultas de medicamentos para profesionales.
- Atorvastatina y riesgo de tendinitis
 - Gliflozinas y reducción del riesgo cardiovascular
 - Azitromicina y riesgo de arritmias graves: actualización de la alerta de seguridad de la FDA
 - Hipercolesterolemia en prevención primaria y cifras objetivo de LDL

Formación

- a) Conferencia internacional en Barcelona sobre el sobrediagnóstico y el sobretratamiento. Organizada por la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS), del Departamento de Salud, y la Universidad de Oxford ***Nota de prensa.***
- b) ***XVI Jornada de Actualización Terapéutica.*** Se organiza con la colaboración de la CAMFiC y va dirigida principalmente a profesionales de la atención primaria (médicos, farmacéuticos, farmacólogos y enfermería). 6 de octubre en Tarragona y 19 de octubre en Lleida.

Información para pacientes

- a) ¿Cómo y cuándo debo dejar de tomar un medicamento con seguridad? ***Canal Medicamentos y Farmacia.***

Fecha de redacción: **Julio 2016**

En el siguiente número:

Intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para dejar de fumar durante el embarazo

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Josep Maria Argimon

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Roser Martínez

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>



<http://medicaments.gencat.cat/ca>