

## ARTÍCULO DE REVISIÓN/ARTIGO DE REVISÃO

## Tigeciclina, la primera glicilciclina

## Tigecycline, the first glycylicline

Daniel J. Curcio<sup>1</sup>  
Raúl E. Istúriz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Coordinador de Infectología, Infectología Institucional SRL, Sanatorio San José, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Jefe del Servicio de Infectología del Centro Médico de Caracas y del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Rev Panm Infectol 2006;8(3):35-42

Declaración de interés: DC es miembro del Advisory Board de Wyeth Whitehall para Tygacil®, desarrolla ensayos clínicos para Wyeth Whitehall, Teva Pharmaceuticals y Theravance Inc. RI es miembro del Advisory Board de Wyeth Whitehall para Tygacil®.

**Resumen**

La tigeciclina, un derivado modificado de la minociclina, es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos, las glicilciclinas. Su vía de administración es parenteral y su espectro de actividad es muy amplio. La tigeciclina es activa contra patógenos gram-positivos, gram-negativos, anaerobios y atípicos, incluyendo microorganismos resistentes a múltiples antimicrobianos.

La tigeciclina ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones moderadas a severas de la piel y sus partes blandas e infecciones intra-abdominales complicadas; pero su potencia, su perfil farmacológico y su actividad frente a bacterias multirresistentes, nosocomiales y de la comunidad, le confieren a este nuevo antibiótico un prometedor papel potencial en el tratamiento de patologías como la neumonía nosocomial, la neumonía de la comunidad grave, las infecciones asociadas a dispositivos, y el tratamiento de otras infecciones graves cuando se sospeche o demuestre la presencia de bacterias resistentes.

**Palabras clave:** Tigeciclina, glicilciclinas, resistencia bacteriana, infecciones bacterianas, infecciones severas

**Abstract**

Tigecycline, a derivative of minocycline, is the first member of a new class of antibiotics, the glycyliclines. It is administered intravenously and has an extended spectrum of activity. Tigecycline is active against gram positive and gram negative bacteria, including multi-drug resistant strains, anaerobes and atypicals.

Tigecycline has been approved for the treatment of moderate to severe infections of skin and skin structures and complicated intra-abdominal infections, but its spectrum and pharmacological profile give this drug a potential role for the treatment of conditions such as hospital acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, bone infections, device associated infections or many other infections in which resistant pathogens are known or suspected to be present.

**Key words:** Tigecycline, glycylicline, bacterial resistance, bacterial infections, severe infections

**Introducción**

El incremento de las infecciones por bacterias resistentes a múltiples antibióticos tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad, constituye uno de los desafíos más importantes que debe enfrentar el médico asistencial en la actualidad<sup>(1)</sup>.

El programa de vigilancia de resistencia bacteriana SENTRY ha

Recibido el 28/3/2006.

Aceptado para publicación el 23/9/2006.

publicado los datos de susceptibilidad y resistencia de alrededor de 20.000 aislamientos clínicos de cepas provenientes de 6 países de Latinoamérica (Brasil, Argentina, Chile, Colombia, México, y Uruguay) entre 1997 y 2001. Los principales problemas de resistencia comunicados fueron los bacilos gram-negativos no-fermentadores resistentes a múltiples drogas incluyendo especies de *Acinetobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*, las enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Las prevalencias de enterococos resistentes a la vancomicina y neumococos resistentes a penicilina permanecen relativamente bajas en este estudio<sup>(2)</sup>.

La emergencia y la diseminación de mecanismos de resistencia en los patógenos comunes han generado la necesidad crítica de desarrollar nuevos antibióticos que no sean afectados por los mecanismos habituales de resistencia. Sin embargo, son pocas las drogas aprobadas en el último lustro por la Administración Federal de Drogas (la FDA de los Estados Unidos), y no todos están disponibles en América Latina. Linezolid disponible desde 2001 tiene actividad frente a bacterias gram-positivas, cefditoren y ertapenem aprobados en 2002, incluyen dentro de su espectro gérmenes nosocomiales, gemifloxacina y telitromicina, disponibles desde 2003 y 2004, no tienen indicaciones mayores en infecciones severas o causadas por gérmenes multi-resistentes, y daptomicina aprobada en 2003, es activa frente a bacterias gram-positivas y su efectividad ha sido comprobada solo en infecciones de la piel<sup>(3)</sup>.

La tigeciclina, (*Tygacil*<sup>®</sup>, Wyeth) es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos, las gliciliclinas. Corresponde a un derivado semi-sintético de la minociclina. La droga exhibe un amplio espectro antibacteriano sobre patógenos productores de infecciones complicadas de la comunidad e infecciones nosocomiales, incluyendo bacterias resistentes a los  $\beta$ -lactámicos y a las quinolonas. Es activa contra microorganismos, que poseen mecanismos de resistencia a las tetraciclinas (tetraciclina, minociclina y doxiciclina). Su espectro de acción comprende cepas de estafilococos, incluyendo los resistentes a la meticilina y cepas con resistencia intermedia a glicopéptidos (SAMR y SARIG, respectivamente), *Staphylococcus epidermidis* meticilino-sensibles y meticilino-resistentes, *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo los resistentes a la penicilina (NRP), *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* incluyendo cepas resistentes a vancomicina (ERV), enterobacterias productoras de BLEE y portadoras de cefalosporinas derivadas del gen AmpC, especies de *Acinetobacter* multiresistente incluyendo resistencia a carbapenemes, bacterias atípicas y anaerobias como *Bacteroides*, *Clostridia* y cocos anaerobios<sup>(4)</sup>.

### Mecanismo de acción, datos sobre resistencia

La tigeciclina es bacteriostática contra la mayoría de las cepas susceptibles. Ejerce su acción uniéndose a la sub-unidad 30s del ribosoma bacteriano; así, bloquea el ingreso del aminoacil RNAt dentro del sitio A del ribosoma, con lo cual inhibe la síntesis de proteínas bacterianas<sup>(5)</sup>.

La resistencia bacteriana a las tetraciclinas puede estar mediada por varios mecanismos, entre otros, la actividad de bombas de eflujo que disminuyen la concentración intracelular del antibiótico, la protección ribosomal y modificaciones químicas. Los dos primeros son los más significativos clínicamente<sup>(6)</sup>.

Dependiendo de la especie bacteriana, tet(A) y tet(E) son los principales genes responsables de la resistencia en enterobacterias, pero pueden encontrarse también en estos gérmenes los genes tet(B), tet(D) y tet(E). En *Staphylococcus aureus*, tet(K) y tet(M) son los comúnmente encontrados, mientras que en *Streptococcus pneumoniae* predominan tet(M) y tet(O)<sup>(7)</sup>.

Los genes tet(A), tet(E) y tet(K) determinan la resistencia por eflujo, mientras que los genes tet(M) y tet(O), la protección ribosomal.

En general, la tigeciclina no es afectada por ninguno de los mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas, sin embargo, la presencia de la bomba de eflujo AcrAB y su homóloga AcrEF resultan en un incremento de 4 veces en su concentración inhibitoria mínima (CIM). En este sentido, la tigeciclina no es activa frente a las bombas de eflujo cromosómicamente sintetizadas por bacterias de las familias *Proteae* y *Pseudomonas* (bombas mediadas por genes AcrAB y MexAB-OprM)<sup>(8)</sup>.

En términos de protección ribosomal, la fuerte unión que se genera entre la tigeciclina y el ribosoma es la responsable de la capacidad de evasión de este mecanismo de resistencia<sup>(5)</sup>. En enterobacterias por ejemplo, para todos los determinantes de resistencia, la CIM de minociclina fue mayor que la de tigeciclina. En coincidencia con este dato, tet(A) tet(B) tet(C) y tet(D) carecen de acción frente a tigeciclina<sup>(7)</sup>.

Las cepas de *S. aureus* con fenotipo tet(M) son más resistentes que aquellas que poseen el fenotipo tet(K). Con tigeciclina esta diferencia no fue observada. Para los aislamientos que expresan tet(M) y tet(K) la CIM de la tigeciclina fue de 0.25-0.5  $\mu\text{g/ml}$  y de 0.12-2  $\mu\text{g/ml}$  mientras que para minociclina fue de 4-32  $\mu\text{g/ml}$  y 0.06-8  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente<sup>(9)</sup>.

La actividad *in-vitro* de la tigeciclina no es afectada por la presencia del fenotipos tet(M) ni tet(K) en cepas de *S. pneumoniae*. En este caso, la CIM de tigeciclina fue  $\leq 0.03$ -1  $\mu\text{g/ml}$  mientras que la de minociclina fue más alta, 4-32  $\mu\text{g/ml}$ <sup>(7)</sup>.

## Farmacología

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la tigeciclina han sido estudiadas extensamente en modelos animales y en voluntarios sanos<sup>(10)</sup>.

El análisis farmacocinético de los estudios de fase 1 indica que la droga tiene las siguientes características: amplio volumen de distribución en los tejidos, bajo aclaramiento total, larga vida media, y muy baja biodisponibilidad oral. La tigeciclina por lo tanto, esta disponible solo para uso endovenoso en viales de 50 mg de polvo para reconstitución. El volumen de distribución tisular de la tigeciclina es amplio (>10 L/Kg.), y la droga alcanza altas concentraciones en tejidos<sup>(11)</sup>. A las 4 horas de una dosis endovenosa de 100 mg, las concentraciones ( $\mu\text{g/ml}$ ) en la vesícula biliar, los pulmones y el colon, fueron superiores a las séricas 38, 8.6, y 2.1 veces respectivamente<sup>(12)</sup>. En células alveolares y en el fluido epitelial, la concentración de tigeciclina es mucho más alta que en suero<sup>(13)</sup>. Este dato resalta su utilidad potencial para el tratamiento de infecciones respiratorias.

La penetración de tigeciclina en líquido cefalorraquídeo (LCR) en sujetos con meningitis no inflamadas es de 5.5-52.4% de las concentraciones séricas, con una alta tasa de concentración LCR/suero observadas a las 24 horas después de la administración de la droga<sup>(11)</sup>. La ligadura a proteínas plasmáticas es de 71 a 89%.

En la tabla 1 se detallan los parámetros farmacodinámicos de la tigeciclina<sup>(14)</sup>.

Con una dosis de carga endovenosa de 100 mg, la vida media es de 27 horas, y si la dosis de carga es seguida por 50 mg cada 12 horas, la vida media promedio es de aproximadamente 40 horas, parámetro que permite su administración al menos dos veces al día<sup>(10,11,15)</sup>.

El metabolismo de tigeciclina es limitado. La mayor vía de eliminación es fecal, secundaria a la excreción biliar de la droga, en su mayor parte en forma inalterada. La extremadamente alta concentración de tigeciclina en bilis es consistente con este mecanismo de eliminación<sup>(15)</sup>. La glucoronidación y la eliminación renal constituyen rutas secundarias<sup>(10,11,15)</sup>. Mediante la utilización de droga marcada con radioisótopos, pudo evidenciarse que 59% de la tigeciclina administrada se elimina por excreción biliar/fecal y 33% por excreción urinaria. En la práctica, la farmacocinética de la tigeciclina no es afectada por la función renal y no es alterada por la hemodiálisis. Tampoco es afectada significativamente por las comidas<sup>(17)</sup>, ni por el sexo o la edad<sup>(18)</sup>.

En la tabla 2 se detallan las tasas de reducción de la eliminación y aumento de la vida de la droga en pacientes con disfunción hepática. En presencia de daño hepático severo, la dosis inicial de 100 mg. de tigeciclina debe ser seguida por dosis de 25 mg cada 12 horas<sup>(14)</sup>.

Experimentos en ratas han mostrado que la eliminación de tigeciclina es más lenta desde los tejidos que

**Tabla 1. Parámetros farmacodinámicos de la tigeciclina**

Parámetro farmacodinámico	Dosis única <sup>a</sup> (n = 224 pacientes)	Dosis múltiple <sup>b</sup> (n = 103 pacientes)
Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>c</sup>	1.45	0.87
Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>d</sup>	0.9	0.63
ABC ( $\mu\text{g.h/ml}$ )	5.19	-
ABC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g.h/ml}$ )	-	4.7
Cmin ( $\mu\text{g/ml}$ )	-	0.13
t <sub>1/2</sub> (h)	27.1	42.4
CL (L/h)	21.8	23.8
CL (ml/min)	38	51

Modificada de ref 14; <sup>a</sup>dosis única de 100 mg; <sup>b</sup>dosis de carga de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas; <sup>c</sup>resultados obtenidos con infusión durante 30 minutos <sup>d</sup>resultados obtenidos con infusión durante 60 minutos.

**Tabla 2. Aclaramiento y vida media de la tigeciclina en pacientes con alteración de la función hepática**

Daño hepático	Reducción del aclaramiento	Aumento de la vida 1/2
Moderado (Child-Pugh B)	< 25%	> 23%
Severo (Child-Pugh C)	< 55%	> 43%

Modificado de ref. 14

desde el plasma, particularmente en hueso, médula ósea, tiroides, bazo e hígado<sup>(10,11,15)</sup>.

Un análisis farmacocinético experimental en modelos animales mostró que la eficacia de tigeciclina es mejor estimada por la tasa resultante del área bajo la curva de concentración-tiempo sobre la concentración inhibitoria mínima (ABC/CIM)<sup>(10)</sup>.

La tigeciclina tiene efecto post-antibiótico (EPA) de duración variable, por ejemplo, se han estudiado la farmacodinamia y el EPA de la tigeciclina frente a cuatro aislamientos clínicos de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, y *K. pneumoniae* productora de BLEE. Tigeciclina demostró tener actividad bacteostática concentración-independiente con una media de EPA de 2-5 horas<sup>(19)</sup>.

## Interacciones droga-droga

La tigeciclina no inhibe el metabolismo de otras drogas mediado por el sistema del citocromo P450 y estas drogas no tienen influencia en el aclaramiento de la tigeciclina. Las concentraciones plasmáticas de la warfarina sódica pueden aumentar en 38-43% por la co-administración de tigeciclina<sup>(10)</sup>, y está recomendado el monitoreo de los parámetros de la coagulación en aquellos pacientes en los cuales se administran ambas drogas<sup>(4,14)</sup>. Los anticonceptivos orales pueden resultar menos efectivos con el uso simultáneo de tigeciclina<sup>(4)</sup>.

**Tabla 3. Sensibilidad a tigeciclina, distintos patógenos. Datos del programa TEST**

Microorganismos	n =*	%S **	CIM <sub>90</sub>
Enterobacteriaceae	6279	96.8	1
<i>E. coli</i> y <i>Klebsiella</i> sp. productoras de BLEE ***	203	93.1	2.0
<i>Enterobacter</i> sp. y <i>Serratia</i> sp. AmpC positivos	125	83.2	4.0
Aislamientos resistentes a fluoroquinolonas	1206	93.7	2.0
Aislamientos resistentes a aminoglucósidos	61	96.7	1.0
Aislamientos con sensibilidad disminuída a carbapenemes	128	91.4	2.0
<i>Acinetobacter</i> spp.	1065	98.9	1
<i>E. faecalis/faecium</i>	1102	100	0.12
<i>P. aeruginosa</i>	1519	4.7	16
<i>S. aureus</i>	1883	99.9	0.25
<i>S. pneumoniae</i>	1064	100	0.5

Modificada de ref. 24; \* número de aislamientos estudiados; \*\* sensibilidad a tigeciclina definida como  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ ; \*\*\* beta-lactamasas de espectro extendido

#### Actividad antimicrobiana

La tigeciclina es una droga de muy amplio espectro. Los resultados obtenidos del proyecto TEST, (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial), el programa para evaluar la actividad de tigeciclina contra patógenos comunes, se resúmen en la tabla 3<sup>(24)</sup>. En la tabla 4 se resume la actividad de tigeciclina frente a bacterias productoras de infecciones nosocomiales y de la comunidad, en comparación con otros antimicrobianos<sup>(25)</sup>.

Wyeth Pharmaceuticals ha propuesto los siguientes puntos de corte de CIM para tigeciclina: susceptibilidad  $\leq 2$   $\mu\text{g/ml}$ , sensibilidad intermedia, 4  $\mu\text{g/ml}$  y resistencia  $\geq 8$   $\mu\text{g/ml}$ <sup>(4)</sup>.

Los resultados de la CIM<sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ ) contra cepas de *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pneumoniae* fueron 0.12, 0.12, 0.25, y 0.25 respectivamente. La tigeciclina fue activa contra cepas del género *Enterobacteriaceae* con una CIM<sub>90</sub> de 1  $\mu\text{g/ml}$ . Cepas de *E. coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE, fueron inhibidas por tigeciclina a 2  $\mu\text{g/ml}$ , (100.0% y 94.4% respectivamente)<sup>(26)</sup>. La presencia del gen AmpC en cepas de *Enterobacter* resistente a ceftazidima, no afectó negativamente la actividad de tigeciclina. Tigeciclina es activa contra especies de *Acinetobacter* (CIM<sub>90</sub> de 1  $\mu\text{g/ml}$ ), pero las cepas de *P. aeruginosa* y todos los miembros de la familia *Proteae* mostraron valores elevados de CIM<sub>90</sub> (16  $\mu\text{g/ml}$ )<sup>(27,28)</sup>.

Tigeciclina resultó más activa que clindamicina, minociclina, trovafloxacina y cefoxitina pero menos que imipenem y piperacilina-tazobactam frente a 831 aislamientos de *Bacteroides fragilis*<sup>(29,30)</sup>.

#### Indicaciones

##### ***Infecciones moderadas a severas o complicadas de la piel y de los tejidos blandos (IPTBc)***

Dos estudios prospectivos de fase 3, de asignación aleatoria y doble-ciegos, incluyeron más de 1100 pacientes con IPTBc. Se comparó la tigeciclina (TIG) 100 mg/día (100 mg de dosis inicial, seguida de 50 mg endovenosos cada 12 horas) frente a la combinación de vancomicina (VAN) 2 G/día (1 G endovenoso cada 12 horas) combinada con aztreonam (AZ) 4 G/día (2 G endovenosos cada 12 horas) por un período máximo de tratamiento de 14 días. Fueron clínicamente evaluables 833 pacientes adultos (grupo TIG, n = 422; grupo VAN/AZ, n = 411) y microbiológicamente evaluables 540. La tasa de curación clínica fue similar en ambos grupos: 86.5% para TIG (95% CI, 82.9%-89.6%) versus 88.6% para VAN/AZ (95% CI, 85.1%-91.5%) (p = 0,4233).

En base a los resultados de estos estudios, la monoterapia con tigeciclina constituye una alternativa segura y eficaz e tratamiento de pacientes con IPTBc, aún en aquellos casos en los cuales puedan estar implicados múltiples microorganismos o cepas resistentes a varios antibióticos<sup>(20,21)</sup>.

##### ***Infecciones intra-abdominales complicadas (IIAc)***

Otros dos estudios de fase 3, prospectivos, doble-ciegos, y multinacionales fueron conducidos con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de TIG versus imipenem-cilastatina (IMI/CIS), en 1642 pacientes adultos portadores de IIAc. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir por vía endovenosa TIG (100 mg de dosis inicial, y luego 50 mg. cada 12 horas) o IMI/CIS (500/500 mg cada 6 horas o la dosis correspondiente al ajuste por función renal) por un período de 5 a 14 días. Los diagnósticos principales de los 1025 pacientes evaluables fueron apendicitis complicada (59%), perforación intestinal (8.8%) y perforación gastro-duodenal (4.6%). Las tasas de curación fueron 86.1% (441/512) para los pacientes del grupo TIG, versus 86.2% (442/513) para los pacientes del grupo IMI/CIS (95% CI, -4.5% to 4.4%; (p < .0001). La tasa de curación clínica en la población de intención de tratar fue 80.2% (506/631) para TIG, versus 81.5% (514/631) para IMI/CIS (95% CI, -5.8% a 3.2%; (p < .0001). Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (24.4% grupo TIG, 19.0% grupo IMI/CIS [p = .01]), vómitos (19.2% grupo TIG, 14.3% grupo IMI/CIS [P = .008]), y diarrea (13.8% grupo TIG, 13.2% grupo IMI/CIS [P = .719]). Estos estudios demuestran que tigeciclina fue eficaz y bien tolerada en pacientes

**Table 4. Actividad antimicrobiana de la tigeciclina frente a patógenos productores de infecciones nosocomiales y de la comunidad**

Microorganismo	Rango CIM <sub>90</sub>	Tigeciclina
<i>Escherichia coli</i>	0.25-2 µg/ml	-Similar a imipenem -4 veces menos activa que ceftriaxona o levofloxacina
<i>Enterobacter</i> spp.	0.25-2 µg/ml	-Menos activa que levofloxacina -4 veces más activa que ceftriaxona o imipenem
<i>Citrobacter freundii</i>	0.25-2 µg/ml	-Similar a imipenem o levofloxacina -16 veces más activa que ceftriaxona
<i>Klebsiella pneumoniae</i> AmpC positiva	0.25-2 µg/ml	-8 a 64 veces más activa que imipenem, ceftriaxona o levofloxacina
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de BLEE *	0.25-2 µg/ml	-Similar a imipenem o levofloxacina
<i>Serratia marcescens</i>	0.25-2 µg/ml	-Similar a imipenem o ceftriaxona -4 veces menos activa que levofloxacina
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 µg/ml	-Más activa que minociclina, imipenem, ceftriaxona y levofloxacina
<i>Burkholderia cepacia</i> y <i>Stenotrophomona maltophilia</i>	2 µg/ml	-Similar a minociclina o levofloxacina -Más activa que imipenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32 µg/ml	-Menos activa que imipenem
Familia Proteae	4-8 µg/ml	-Moderada actividad
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino-sensible	0.25 µg/ml	-Similar a minociclina o levofloxacina -4 veces menos activa que imipenem
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino-resistente	0.25 µg/ml	-Similar a vancomicina o quinupristin-dalfopristin -32 veces más activa que imipenem minociclina o levofloxacina
<i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i>	0.06-0.12 µg/ml **	-16 veces más activa que vancomicina, imipenem, minociclina o levofloxacina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.03-0.25 µg/ml ***	-Más activa que vancomicina, imipenem minociclina o levofloxacina
<i>Bacteroides</i> spp.	8-16 µg/ml	-Menos activa que imipenem o metronidazol

Modificada de ref. 25; \* β-lactamasas de espectro extendido; \*\* incluye enterococo resistente a vancomicina; \*\*\* incluye neumococo resistente a la penicilina

con IIAc<sup>(22,23)</sup>. En relación a esta indicación, tres estudios, dos comparando TIG contra ceftriaxona + metronidazol, y uno contra imipenem/cilastatina están todavía reclutando pacientes. (<http://www.clinicaltrials.gov>)

### Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son los relacionados al tracto gastrointestinal, náuseas (29,5%), vómitos (19,7%) y diarrea (12,7%)<sup>(20-23)</sup>. Las náuseas y los vómitos fueron leves a moderados y ocurrieron predominantemente durante los 3 primeros días de tratamiento, en pacientes de sexo femenino y en menores de 65 años. De 1383 pacientes que recibieron tigeciclina en estudios de fase 3, 5% requirieron discontinuar la droga (*versus* 4,7% para todos los comparadores). Las náuseas y/o vómitos fueron motivo de discontinuación del tratamiento en el 1.6% y 2.8% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de IPTBc e IIAc respectivamente - tabla 5 -. Otros efectos secundarios fueron fiebre (7,1%), trombocitopenia (6,1%), cefalea (5,9%) e hipertensión (4,9%).

En el estudio de IIAc, se observaron otros eventos adversos como la formación de abscesos secundarios (1,8% vs 1,6% para TIG e IMP/CIS respectivamente,

p = 1.000) e infección de la herida quirúrgica (2,8% vs 1,3% para TIG e IMP/CIS respectivamente, p = .038)<sup>(23)</sup>.

En los estudios de IPTBc e IIAc la mortalidad fue de 2,3% en el grupo de pacientes que recibió TIG y de 1.6% en el grupo de pacientes que recibió los comparadores (diferencia estadísticamente no significativa)<sup>(4)</sup>. Sólo en uno de los pacientes fallecidos, el cual había sido enrolado en la rama TIG del estudio de IIAc y presentó un shock séptico; el investigador consideró el evento como posiblemente relacionado con la droga en estudio<sup>(23)</sup>.

Por sus coincidencias estructurales, la tigeciclina puede producir reacciones adversas severas en pacientes que tienen susceptibilidad a los efectos de las tetraciclinas: alergia, daño fetal durante el embarazo, alteración del desarrollo de la dentadura, entre otros<sup>(4)</sup>.

### Roles futuros y/o potenciales de tigeciclina

Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes (gram-negativos y gram-positivos) susceptibles a tigeciclina, es una indicación en desarrollo. Tres estudios clínicos efectuados en individuos con infecciones causadas por bacterias resistentes

**Tabla 5. Incidencia de náuseas y vómitos en los ensayos clínicos de tigeciclina de infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc) y de infecciones intrabdominales complicadas (IIAc)**

	IPTBc		IIAc	
	Tigeciclina n = 566	Vancomicina/ Aztreonam n = 550	Tigeciclina n = 817	Imipenem/ Cilastatina n = 825
Náuseas	195 (34.5%)	45 (8.2%)	199 (24.4%)	157 (19.0%)
Vómitos	111 (19.6%)	20 (3.6%)	157 (19.2%)	118 (14.3)
Discontinuaciones	9 (1.7%)	1 (0.2%)	23 (2.8%)	13 (1.6%)
Náuseas	6 (1.1%)	1 (0.2%)	12 (1.5%)	8 (1.0%)
Vómitos	2 (0.4%)	0	11 (1.3%)	5 (0.6%)
Náuseas y vómitos	1 (0.2%)	0	0	0
Eventos adversos serios	0	1 (0.2%)	6 (0.7%)	2 (0.2%)

están terminados y en proceso de evaluación de sus resultados. (<http://www.clinicaltrials.gov>).

En Ecuador, la droga ha sido aprobada para utilización en pacientes con infecciones causadas por organismos susceptibles. Sin embargo, es necesario aguardar las conclusiones de los estudios clínicos para valorar el verdadero rol de tigeciclina en infecciones por *Acinetobacter spp.*, SAMR, ERV, y entero bacterias productoras de BLEE o de cefalosporinas derivadas del gen AMPc, otras que IPTBc o IIAc.

La alta concentración pulmonar de la droga y su actividad contra patógenos productores de neumonía nosocomial (NN) incluyendo especies de *Acinetobacter* y de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), incluyendo bacterias atípicas<sup>(31,32)</sup> han estimulado el desarrollo de tres estudios clínicos para evaluar su actividad in vivo para estas indicaciones. Los ensayos clínicos de NAC se encuentran en proceso de análisis de los resultados y el de NN continúa a la fecha con el reclutamiento de pacientes (<http://www.clinicaltrials.gov>).

La tigeciclina tiene excelente espectro contra microorganismos causantes de endocarditis bacteriana, tanto de válvula nativa como de válvula protésica, por ejemplo, la CIM<sub>90</sub> es de  $\leq 0.12$   $\mu\text{g/ml}$  frente a cepas de estreptococos del grupo viridans<sup>(33)</sup>, por otra parte, un estudio de 1432 cepas de estafilococos coagulasa negativa, mostró que tigeciclina fue igualmente efectiva tanto frente a cepas sensibles como resistentes a oxacilina con una CIM<sub>90</sub> de 0.5  $\mu\text{g/ml}$ <sup>(33)</sup>. Murphy y col., evaluaron en un modelo experimental de endocarditis en ratón la actividad de tigeciclina comparada con vancomicina frente a cepas de SAMR, y *E. faecalis* sensible a vancomicina y resistente a vancomicina (cepas portadoras del gen VanA y cepas portadoras del gen VanB). En este modelo, tigeciclina redujo la carga bacteriana en las vegetaciones en  $>4 \log_{10}$  ufc para SAMR ( $p < 0.05$ ) y  $> 2 \log_{10}$  ufc ( $p < 0.05$ ), para *E. faecalis* (tanto sensible como resistente a vancomicina),

comparados con los controles no tratados<sup>(34)</sup>. Lefort A y col., evaluaron en un modelo experimental de endocarditis en conejos la actividad de tigeciclina frente a cepas de enterococos sensibles y resistentes a vancomicina (VanA y VanB). Comparado con los controles no tratados, tigeciclina a los 5 días de tratamiento, produjo una reducción de 4.2  $\log_{10}$  ufc ( $p < 0.01$ )<sup>(35)</sup>. La droga penetra en el tejido valvular de donde su tasa de eliminación es mucho menor que la plasmática, lo cual puede conducir a una prolongada inhibición del crecimiento bacteriano dentro de las vegetaciones (la concentración en el core de la vegetación es aproximadamente tres veces superior a la de la periferia)<sup>(35)</sup>.

Estas propiedades farmacocinéticas de la tigeciclina combinadas con su EPA prolongado, su larga vida media y su excelente difusión y acumulación en los tejidos, sustentan a este antibiótico como una potencial opción terapéutica en esta patología.

La acción de tigeciclina fue investigada en un modelo de peritonitis en ratón frente a cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* con sensibilidades diferentes a vancomicina y tetraciclina. Todas fueron inhibidas a una CIM  $\leq 0.125$   $\mu\text{g/ml}$ . Administrada en forma subcutánea la tigeciclina mostró una actividad protectora contra todas las cepas, aún las resistentes a vancomicina y a tetraciclina<sup>(36)</sup>. Petersen y col., demostraron en un modelo murino experimental de infección intraperitoneal, que tigeciclina y daptomicina tuvieron excelente actividad frente a cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina, resistentes a meticilina y con resistencia intermedia a glicopéptidos. Estos datos sugieren que la tigeciclina puede ser una opción para el tratamiento de la peritonitis<sup>(37)</sup>.

Las biopelículas (*slime*) están constituidas por el ensamblaje de la bacteria y una matriz polisacárida; ellas favorecen la adherencia y persistencia de microorganismo en dispositivos implantables y causan infecciones difíciles de erradicar<sup>(38)</sup>. *S. epidermidis*

es de los microorganismos más frecuentes en estos casos. En un modelo *in vitro*, se ha demostrado que la actividad de tigeciclina sobre esta bacteria adherida a biopelícula, es 4 veces mayor que la de vancomicina y daptomicina<sup>(39)</sup>. Estos hallazgos sugieren que tigeciclina podría ser considerada para el tratamiento de infecciones asociadas a catéteres u otros implantes, especialmente cuando son causadas por estafilococos productores de biopelículas<sup>(40)</sup>.

Osteomielitis e infecciones del pie del paciente diabético son indicaciones potenciales adicionales con soporte *in-vitro* y en animales<sup>(41)</sup>. La posibilidad de inicio parenteral y de-escalación a tratamiento oral a minociclina resulta atractiva.

### Conclusión

La TIG es un nuevo antibiótico, perteneciente a una nueva clase, las glicilciclina, su actividad antibacteriana es amplia, sus atributos farmacocinéticos permiten una administración sencilla, su eficacia en el tratamiento de IPTBc e IIAc ha sido demostrada en estudios clínicos, y su perfil de seguridad y de interacciones medicamentosas es benigno. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y vómitos, en la mayoría de los casos leves a moderados y observados durante los 3 primeros días de tratamiento. El porcentaje de discontinuación del tratamiento por náuseas y/o vómitos fue menor al 3%.

En la actualidad se encuentran en proceso de análisis los resultados de ensayos clínicos realizados con TIG en neumonía grave de la comunidad, infecciones por ERV y por SAMR, infecciones por bacilos gram-negativos multirresistentes y tratamiento compasional en pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes con falla de tratamiento inicial. Asimismo, continúa al día de la fecha, el enrolamiento de pacientes en el estudio clínico de neumonía nosocomial (<http://www.clinicaltrials.gov>). La comunidad médica aguarda con interés las conclusiones de estos estudios con el fin de establecer si este nuevo y promisorio antibiótico puede llegar a convertirse en una alternativa válida para el tratamiento de infecciones severas tanto adquiridas en la comunidad como nosocomiales, incluyendo aquellas causadas por patógenos resistentes.

### Referencias

1. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004 Dec;32(8):470-85
2. Sader HS, Jones RN, Gales AC et al. SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis*. 2004 Feb;8(1):25-79.
3. Zinner SH. The search for new antimicrobials: why we need new options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005 Dec;3(6):907-13.
4. Tygacil<sup>®</sup>TM-(tigeciclina IV) Prescribing information. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Philadelphia, Pa.
5. Bergeron J, Ammirati M, Danley D et al Glycylcyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996 Sep;40(9):2226-8.
6. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2001 Jun;65(2):232-60.
7. Fluit AC, Florijn A, Verhoef J et al. Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility to tigecycline and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Apr;49(4):1636-8.
8. McAleese F, Petersen P, Ruzin A et al. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):1865-71.
9. Trzcinski K, Cooper BS, Hryniewicz W et al. Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Jun;45(6):763-70.
10. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline—a new glycylcycline antimicrobial agent. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Jul;52(3):165-71. Review.
11. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41 Suppl 5:S333-40.
12. Gotfried MH, Rodvold KA, Cwik M et al. An open-label clinical evaluation of tigecycline (TGC) concentration in selected tissues and fluids (abstract) *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77:98
13. Conte JE Jr, Golden JA, Kelly MG et al. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 Jun;25(6):523-9.
14. New drug: Tigecycline. Fact and Comparisons 2005;1300-1300b <http://www.factsandcomparisons.com/assets/tigecycline.pdf>
15. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J et al. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jan;49(1):220-9.
16. Meagher AK, Troy S. Pharmacokinetics (PK) of Tigecycline (TG) in Healthy Adult Volunteers and in Subjects with Renal Impairment. Presentado en el ESCMID 2004 Praga, República Checa.
17. Rello J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tigecycline. *J Chemother*. 2005 Aug;17 Suppl 1:12-22.
18. Muralidharan G, Fruncillo RJ, Micalizzi M et al. Effects of

- age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Apr;49(4):1656-9.
19. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Mar;25(3):185-92. Review.
  20. Sacchidanand S, Penn RL, Curcio D et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis.* 2005 Sep;9(5):251-61.
  21. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41 Suppl 5: S341-53.
  22. Oliva ME, Rekha A, Yellin A et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis.* 2005 Oct 19;5:88.
  23. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41 Suppl 5: S354-67.
  24. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylicycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41 Suppl 5:S303-14.
  25. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K et al. The glycylicyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs.* 2004;64(1):63-88. Review.
  26. Fritsche TR, Strabala PA, Sader HS et al. Activity of tigecycline tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including tetracycline-resistant isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005 Jul;52(3):209-13.
  27. Sader HS, Jones RN, Dowzicky MJ et al. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005 Jul;52(3):203-8.
  28. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG et al. Potency and spectrum of tigecycline tested against an international collection of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections (2000-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005 Jul;52(3):195-201.
  29. Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer R et al. In vitro activities of tigecycline against the Bacteroides fragilis group. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Mar;48(3):1034-6.
  30. Betriu C, Culebras E, Gomez M et al. In vitro activity of tigecycline against Bacteroides species. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Aug;56(2):349-52.
  31. Edelstein PH, Weiss WJ, Edelstein MA. Activities of tigecycline (GAR-936) against Legionella pneumophila in vitro and in guinea pigs with L. pneumophila pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Feb;47(2):533-40.
  32. Roblin PM, Hammerschlag MR. In vitro activity of GAR-936 against *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 Sep;16(1):61-3.
  33. Fritsche TR, Sader HS, Kirby JT et al. In vitro activity of the glycylicycline tigecycline tested against a worldwide collection of 10127 contemporary staphylococci, streptococci and enterococci isolates. Presentado en el ESCMID 2004 Praga, República Checa.
  34. Murphy TM, Deitz JM, Petersen PJ et al. Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycylicycline, in a rat model of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Nov;44(11):3022-7.
  35. Lefort A, Lafaurie M, Massias L et al. Activity and diffusion of tigecycline (GAR-936) in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Jan;47(1):216-22.
  36. Nannini EC, Pai SR, Singh KV et al. Activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycylicycline, against Enterococci in the mouse peritonitis model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Feb;47(2):529-32.
  37. Petersen PJ, Bradford PA, Weiss WJ et al. In vitro and in vivo activities of tigecycline (GAR-936), daptomycin, and comparative antimicrobial agents against glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* and other resistant gram-positive pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Aug;46(8):2595-601.
  38. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Apr;45(4):999-1007
  39. Souli M, Giamarellou H. Effects of slime produced by clinical isolates of coagulase-negative staphylococci on activities of various antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Apr;42(4):939-41.
  40. Labthavikul P, Petersen PJ, Bradford PA. In vitro activity of tigecycline against *Staphylococcus epidermidis* growing in an adherent-cell biofilm model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Dec;47(12):3967-9.
  41. Yin LY, Lazzarini L, Li F, Stevens CM et al. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jun;55(6):995-1002

**Correspondencia:**  
**Dr. Daniel J. Curcio**  
 Santo Tomé 5329 4to 22 (1419)  
 Capital Federal. Buenos Aires, Argentina.  
 e-mail: infectologia.institucional@gmail.com