

Revisión

La tigeciclina, el primer antibiótico de una nueva clase: las glicilciclinas

V. Bosó-Ribelles¹, E. Romá-Sánchez¹, M. Salavert-Lletí², V. Hernández-Martí¹ y J.L. Poveda-Andrés¹

¹Servicio de Farmacia y ²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario La Fe, Valencia

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos en la mayoría de los patógenos bacterianos prevalentes en las enfermedades infecciosas en humanos se ha convertido en un problema clínico, epidemiológico y de salud pública reconocido en todo el mundo (1). La aparición de bacterias con resistencia a varios antibióticos está creando una situación en que algunas infecciones bacterianas graves apenas cuentan con opciones de tratamiento (1), y en la práctica clínica hospitalaria existe una necesidad cada vez mayor de nuevos fármacos para combatir muchas de estas infecciones. Y todo esto ocurre en un marco donde la aparición de nuevas clases de antibióticos es cada vez menos frecuente y los laboratorios farmacéuticos se dedican menos a su investigación y desarrollo (2).

Entre estos microorganismos resistentes cabe destacar *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* entre los grampositivos; y *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* entre los gramnegativos. La tasa de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) alcanza ya más de un 30% en nuestro entorno (3); el número de cepas aisladas del género *Enterococcus* resistentes a la vancomicina se está incrementando en los últimos años, al menos en algunos países, como Estados Unidos; las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), sobre todo *E. coli* y *K. pneu-*

moniae, cada vez son más numerosas (4) tanto en aislamientos nosocomiales como en cepas comunitarias; y además, microorganismos multirresistentes hospitalarios, como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*, presentan menor sensibilidad a los fármacos considerados de elección.

En este entorno de resistencia creciente se ha desarrollado una nueva familia de antibióticos, las glicilciclinas, con el objetivo específico de superar los mecanismos de resistencia microbiana al ser activas frente a un amplio espectro de microorganismos gramnegativos y grampositivos. La tigeciclina constituye la primera glicilciclina semisintética aprobada recientemente por la FDA y la EMEA para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas, y para las infecciones intraabdominales complicadas. Ha demostrado una potente actividad *in vitro* frente a muchos microorganismos de importancia clínica, como *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, muchas enterobacterias y *Bacteroides fragilis*, aunque su actividad frente a *Proteus mirabilis* es muy reducida y prácticamente es inactiva frente a *P. aeruginosa* (5-7).

ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La tigeciclina (TBG-MINO o GAR 936) pertenece a la clase de las glicilciclinas, análogos sintéticos de las tetraci-

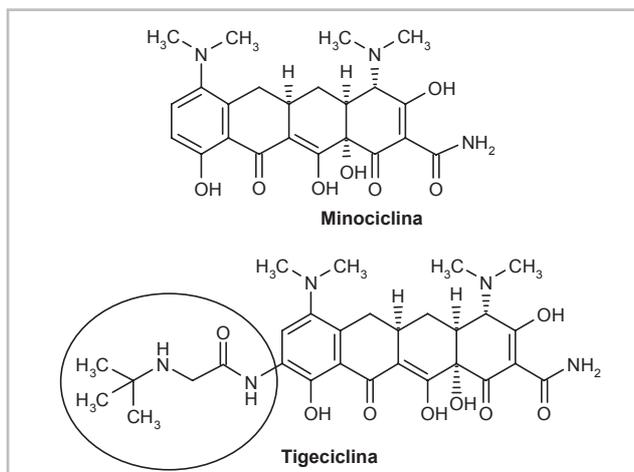


Figura 1. Estructura de la minociclina y la tigeiciclina.

clinas que conservan la estructura típica de cuatro anillos sustituidos con diversos grupos funcionales, esencial para su actividad antibacteriana. La tigeiciclina surge de la incorporación del radical *t*-butilglicilamido en la posición 9 de la minociclina (Fig. 1), una modificación estructural que mejora su espectro y le proporciona un mejor perfil anti-resistencias (5, 7-9).

Su mecanismo de acción es igual al de las tetraciclinas: inhibe la traducción de las proteínas al unirse reversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Esta unión bloquea la entrada del aminoacil *t*-RNA al sitio A del ribosoma, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas (8, 10-12). Las gliciliclinas se unen con una efectividad cinco veces mayor que las tetraciclinas (13), lo que puede influir en su capacidad para superar las resistencias a las tetraciclinas basadas en la protección del ribosoma (9). Es más, parece que el modo de interacción de la tigeiciclina con el ribosoma es distinto al de las tetraciclinas (14, 15).

De forma general, se considera que es un agente bacteriostático (10), aunque ha demostrado actividad bactericida frente a ciertos microorganismos en determinadas condiciones (16).

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

La tigeiciclina es un antibiótico de amplio espectro con actividad *in vitro* frente a una gran variedad de microorganismos patógenos, incluyendo anaerobios. Se considera un agente bacteriostático, aunque tiene actividad bactericida frente a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. La actividad *in vitro* de la tigeiciclina frente a diversos microorganismos se presenta en la Tabla 1 (6, 17-31).

Los puntos de corte aprobados por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) son los siguientes: $\leq 0,5$ mg/l sensible y $> 0,5$ mg/l resistente para *S. aureus* (sensible o resistente a la meticilina); $\leq 0,25$ mg/l sensible y $> 0,5$ mg/l resistente para *Streptococcus* spp. (excluyendo *S. pneumoniae*) y *Enterococcus* spp.; y ≤ 1 mg/l sensible y < 2 mg/l resistente para enterobacterias (32).

Aerobios grampositivos y gramnegativos

La tigeiciclina es muy activa frente a los aerobios grampositivos implicados en las infecciones de la piel y los tejidos blandos, y en las infecciones intraabdominales complicadas. Los valores de CMI_{90} oscilan entre 0,12 y 0,5 mg/l para SARM, *S. aureus* con sensibilidad intermedia a la vancomicina, enterococos resistentes a la vancomicina y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, otros betalactámicos y los macrólidos (8).

En el programa TEST (6), el 99% a 100% de los aislamientos de *E. faecalis* sensibles a la vancomicina, *S. aureus* sensibles a la meticilina (SASM), SARM y *Streptococcus agalactiae* fueron sensibles a la tigeiciclina. Su CMI_{90} frente a *E. faecalis* resistentes a la vancomicina es muy similar a la que presenta para los sensibles (0,12 a 0,5 mg/l) (6, 18, 23).

El 91% a 100% de las cepas de *E. coli* (productoras y no productoras de BLEE), *K. pneumoniae* (productora y no productora de BLEE), *Klebsiella oxytoca* y *Enterobacter cloacae* (n=597) fueron sensibles a la tigeiciclina en el programa TEST (6), con unos valores de CMI_{90} de 0,5 mg/l para *E. coli* y 2 mg/l para *K. pneumoniae*.

Acinetobacter spp. y *S. maltophilia* son los bacilos no fermentadores gramnegativos con CMI de tigeiciclina más baja. Algunos trabajos asignan una CMI_{90} para *Acinetobacter* spp. de 2 mg/l y una sensibilidad de alrededor del 90% (18, 33, 34), mientras que en un estudio (35) el valor de la CMI_{90} es de 8 mg/l (sensibilidad del 90%). En este último estudio se observó que el fármaco con mayor actividad frente a *A. baumannii*, después de la polimixina B, era la tigeiciclina.

La actividad frente a *P. mirabilis* y *Proteus* spp. indol positivos es menor, y más del 90% de las cepas de *P. aeruginosa* podrían considerarse resistentes a la tigeiciclina ($CMI \geq 4$ mg/l) (5, 33, 36).

Frente a los patógenos respiratorios (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomyxa pneumoniae*) la CMI_{90} de la tigeiciclina es de 0,2-1 mg/l.

Anaerobios grampositivos y gramnegativos

La tigeiciclina es activa frente a la mayoría de los anaerobios, con una $CMI_{90} \leq 0,25-6$ mg/l (ver Tabla 1) (6, 17-

Tabla 1. Actividad *in vitro* de la tigeciclina.

	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	% sensibles	Ref.
Microorganismos grampositivos				
<i>E. faecalis</i> no resistente a vancomicina	0,06-0,12	0,12-0,25	99,1	6, 17, 18
<i>E. faecalis</i> resistente a vancomicina	0,06	0,12	100,0	6
<i>E. faecium</i> no resistente a vancomicina	0,06	0,25	95,6	6
<i>E. faecium</i> resistente a vancomicina	0,03	0,06	100,0	6
<i>S. aureus</i> sensible a meticilina	0,12-0,25	0,125-0,25	99,8	6, 17, 19-22
<i>S. aureus</i> resistente a meticilina	0,12-0,25	0,25-0,5	98,9	6, 17, 19-22
<i>S. agalactiae</i>	0,06-0,12	0,12-0,25	100,0	6, 17, 23
<i>S. pneumoniae</i> sensible a penicilina	0,12	0,50	ND	6
<i>S. pneumoniae</i> intermedio a penicilina	0,06	0,25	ND	6
<i>S. pneumoniae</i> resistente a penicilina	0,06	0,25	ND	6
<i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> y <i>S. constellatus</i>	0,06	0,06-0,12	ND	17
<i>S. pyogenes</i>	0,06-0,12	0,12	ND	17, 23
Microorganismos gramnegativos				
<i>A. baumannii</i>	0,50	1,00	ND	6
<i>A. anitratus</i>	0,12	0,25	ND	6
<i>A. calcoaceticus</i>	0,25	2,00	ND	6
<i>A. lwoffi</i>	0,06	0,25	ND	6
<i>E. aerogenes</i>	0,50	1,00	96,0	6
<i>E. cloacae</i>	0,50-2	1-4	93,6	6, 18, 19, 21, 22
<i>E. agglomerans</i>	0,50	2,00	93,3	6
<i>E. coli</i>	0,12	0,25	100,0	6
<i>E. coli</i> BLEE +	0,25	0,50	100,0	6
<i>K. oxytoca</i>	0,25-0,5	0,50-1	100,0	6, 17, 21, 22
<i>K. pneumoniae</i>	0,50	2,00	93,9	6
<i>K. pneumoniae</i> BLEE +	1,00	2,00	91,3	6
<i>S. marcescens</i>	1,00	1,00	97,2	6
<i>H. influenzae</i> BL-	0,12	0,25	ND	6
<i>H. influenzae</i> BL+	0,12	0,25	ND	6
<i>S. maltophilia</i>	1,0	4,0	ND	24-26
<i>E. corrodens</i>	0,5	2,0	ND	24-26
<i>Campylobacter</i> (resistente a quinolonas y tetraciclinas)	0,03	0,06	100	24-26
Microorganismos anaerobios				
<i>B. distasonis</i>	4,0	8,0	ND	17, 27, 28
<i>B. fragilis</i>	2,0	8,0	ND	17, 27, 28
<i>B. ovatus</i>	2,0	4,0	ND	17, 27, 28
<i>B. thetaiotaomicron</i>	2,0	8,0	ND	17, 27, 28
<i>B. uniformis</i>	1,0	2,0	ND	17, 27, 28
<i>B. vulgatus</i>	1,0	4,0	ND	17, 27, 28
<i>C. perfringens</i>	0,12	1,0	ND	17, 27, 28
<i>F. nucleatum</i>	0,032	0,25	ND	17, 27, 28
<i>P. micros</i>	0,03	0,25	ND	17, 27, 28
<i>Prevotella</i> spp.	0,032	0,064	ND	17, 27, 28
Micobacterias				
<i>M. abscessus</i>	≤0,12	0,25	100	29
<i>M. chelonae</i>	≤0,06	≤0,12	100	29
<i>M. fortuitum</i>	≤0,06	≤0,12	100	29
Microorganismos atípicos				
<i>M. hominis</i>	0,25	0,50	ND	30, 31
<i>M. pneumoniae</i>	0,12	0,25	ND	
<i>C. pneumoniae</i>	0,12	0,12	ND	
<i>C. trachomatis</i>	Intervalo: 0,03-0,12			

ND=no disponible.

Puntos de corte utilizados: *S. aureus* (incluyendo SARM), sensible ≤0,5 mg/l; *Streptococcus* spp., sensible ≤0,25 mg/l; *Enterobacteriaceae*, sensible ≤2 mg/l; *Campylobacter*, sensible ≤2 mg/l.

31, 36), incluyendo *Clostridium difficile*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp. y el grupo *B. fragilis* (5, 8). El punto de corte determinado por la FDA para la tigeciclina frente a los anaerobios es 4 mg/l.

Otros

La tigeciclina también es muy activa frente a las micobacterias de crecimiento rápido, incluidas *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* y el grupo de *Mycobacterium fortuitum*, con $CMI_{90} \leq 0,12-0,25$ mg/l (29).

Tiene acción sobre patógenos intracelulares como *C. pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *M. pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum* (30, 31).

Los valores de CMI para las especies de *Legionella* son altos, pero la tigeciclina es parcialmente inactivada por el medio de cultivo (37).

RESISTENCIAS

La tigeciclina consigue evitar los dos principales mecanismos de resistencia a las tetraciclinas: la protección del ribosoma y la expulsión activa de fármaco desde el interior de la célula bacteriana (5, 10). Parece ser que el impedimento estérico que produce el sustituyente en la posición 9 es lo que le permite esta evasión (5, 9).

La tigeciclina elude las bombas de flujo de salida Tet (A-E) (38, 39), que son las causantes de la mayoría de los casos de resistencia adquirida a la tetraciclina y la minociclina en enterobacterias y *Acinetobacter* spp.; también evita las bombas Tet(K), que son muy frecuentes en los estafilococos y confieren resistencia a la tetraciclina, pero no a la minociclina y la doxiciclina. Además, se une a los ribosomas que han sido modificados por la proteína Tet(M). Este mecanismo suprime la actividad de todas las tetraciclinas disponibles y es frecuente en los cocos grampositivos y en *Neisseria* spp. La evasión de la Tet(M) se debe probablemente a que la tigeciclina se une a los ribosomas en una orientación diferente a la que lo hacen las tetraciclinas clásicas (7, 11, 14).

Por otro lado, la tigeciclina sigue siendo vulnerable a las bombas de flujo de salida de múltiples fármacos codificadas por los cromosomas de *Proteus* y *P. aeruginosa* (sistema de flujo MexXY-OprM) y a la Tet(X), una monooxigenasa que degrada las tetraciclinas y se encuentra en ocasiones en *Bacteroides* spp. (7, 40-42).

Los microorganismos de la familia *Proteus* (*Proteus* spp., *Providencia* spp. y *Morganella* spp.) generalmente son menos sensibles a la tigeciclina que otras enterobacterias. Así mismo, se ha detectado cierto grado de resistencia adquiri-

da en *K. pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* y *E. cloacae*. La disminución de la sensibilidad en ambos grupos se ha atribuido a la sobreexpresión de la bomba de expulsión multifármacos no específica AcrAB.

También se ha notificado sensibilidad reducida a la tigeciclina en *A. baumannii* (10).

Otro hecho importante es que mecanismos de resistencia tales como betalactamasas (incluyendo BLEE), metalo-betalactamasas y carbapenemasas, modificaciones de la diana, bombas de expulsión de macrólidos o alteraciones de las topoisomerasas no afectan a la tigeciclina, y no se ha observado resistencia cruzada con otros antibióticos (8-10).

INDICACIONES APROBADAS Y POSOLOGÍA

La tigeciclina está indicada en las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas y en las infecciones intraabdominales complicadas. En los adultos se recomienda una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas, durante 5 a 14 días. La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad del proceso, el lugar de la infección y la respuesta clínica del paciente.

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad, ni en caso de insuficiencia renal o hemodiálisis. Tampoco se requiere ajuste en los pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child Pugh A y B), pero sí en los casos graves (Child Pugh C). En estos pacientes, tras la dosis inicial de 100 mg se reduce la de mantenimiento a 25 mg cada 12 horas.

Por lo que respecta al uso en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia no se recomienda; además, al igual que las tetraciclinas, puede tener efectos negativos sobre el crecimiento óseo-cartilaginoso y la dentición.

FARMACOCINÉTICA

El perfil farmacocinético de un agente antimicrobiano es muy importante porque representa la base para la identificación de relaciones fundamentales farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD) de respuesta a la exposición *in vitro*, en animales y en humanos (43). Las principales características farmacocinéticas de la tigeciclina se resumen en la Tabla 2 (43).

Absorción y distribución

Debido a su baja biodisponibilidad oral, la tigeciclina se administra sólo por vía intravenosa y, por tanto, presen-

Tabla 2. Principales parámetros farmacocinéticos de la tigeciclina (43).

		Dosis de tigeciclina (n=174)	
		50 mg	100 mg
Dosis única			
Concentración plasmática	$C_{\text{máx}}$ (mg/l)*	0,38 ± 0,06	0,93 ± 0,22
	$AUC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	2,56 ± 0,53	4,87 ± 1,41
Distribución	Vd_{ss} (l/kg)	6,5 ± 2,0	6,8 ± 2,5
Eliminación	Cl_t (l/h/kg)	0,28 ± 0,04	0,30 ± 0,08
	$t_{1/2}$ (h)	18 ± 3,6	22 ± 10
Dosis múltiples (cada 12 h)			
Concentración plasmática	$C_{\text{máx}}$ (mg/l)*	0,62 ± 0,09	1,17 ± 0,18
	AUC_{0-12} (mg·h/l)	3,07 ± 0,38	4,98 ± 0,93
Distribución	Vd_{ss} (l/kg)	7,2 ± 0,50	9,1 ± 2,91
Eliminación	Cl_t (l/h/kg)	0,20 ± 0,02	0,24 ± 0,05
	$t_{1/2}$ (h)	37 ± 12	66 ± 23

*Concentración tras una infusión de 1 h.
 $C_{\text{máx}}$: concentración máxima; AUC: área bajo la curva de concentración-tiempo; Vd_{ss} : volumen aparente de distribución en el estado estacionario; Cl_t : aclaramiento total; $t_{1/2}$: semivida de eliminación.

ta un 100% de biodisponibilidad (10, 43). La unión a las proteínas plasmáticas es del 71% al 89%. Los estudios farmacocinéticos en animales y en humanos han demostrado que la tigeciclina se distribuye ampliamente a los tejidos (10). En los seres humanos, el promedio del volumen de distribución en estado estacionario es de 500 a 700 litros (de 7 a 9 l/kg), lo que indica que la tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos (10, 12, 43).

En ratas que recibieron dosis únicas o múltiples de ^{14}C -tigeciclina, la radiactividad se distribuyó por la mayoría de los tejidos, pero la mayor exposición se observó en la médula ósea, las glándulas salivales, la glándula tiroidea, el bazo y el riñón. En los humanos, tras la administración de una dosis única las concentraciones alcanzadas fueron más altas que las plasmáticas en el colon (2,1 veces), la vesícula biliar (38 veces) y el pulmón (8,6 veces), mientras que fueron menores en el hueso (2,9 veces) y el líquido sinovial (1,7 veces) (12).

Tras la administración de las dosis recomendadas, la tigeciclina se detectó en células epiteliales y alveolares (8, 44), con una respectiva $AUC_{0-12\text{h}}$ 78 veces y un 32% superiores que en plasma. En líquido de ampolla cutánea el valor del $AUC_{0-12\text{h}}$ fue un 26% menor que en plasma (45). Además, en un estudio *in vitro* se observó que era captada por los neutrófilos, en los que alcanzaba concentraciones 20 a 30 veces superiores a las del líquido extracelular (46).

No se dispone de datos sobre si atraviesa la barrera hematoencefálica en los humanos (10, 12).

Metabolismo y excreción

La tigeciclina circula principalmente como fármaco inalterado (43). Se estima que menos de un 20% se metaboliza antes de la excreción, y sus metabolitos principales son un glucurónido, uno N-acetilo y un epímero. Globalmente, la ruta primaria de eliminación es la excreción biliar del fármaco inalterado, siendo la glucuronidación y la excreción renal rutas secundarias (el aclaramiento renal es aproximadamente el 13% del total) (10). El 59% de la dosis se elimina por excreción biliar/fecal y el 33% se excreta con la orina (un 22% como fármaco inalterado). El aclaramiento medio es de 0,2-0,3 l/h/kg y la vida media es de 42 horas (10, 12, 43).

Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se ha observado alteración de la disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina. Por el contrario, en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh B y C) se han observado reducciones del aclaramiento sistémico entre un 25% y un 55%, y una prolongación de la semivida entre un 23% y un 43% (10).

Por otro lado, en los estudios realizados en insuficiencia renal no se observó que la disposición de tigeciclina se alterara en los pacientes con $Cl_{\text{cr}} < 30$ ml/min. En la insuficiencia renal grave el AUC se elevó un 30% respecto a los sujetos con una función renal normal (10). No requiere ajuste de dosis en los pacientes en hemodiálisis, ya que se ha observado que el perfil farmacocinético es el mismo antes y después de ésta (43).

Tampoco existen diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos en función de la edad, el sexo, la raza y el peso (10, 43), pero no se ha establecido la farmacocinética en los menores de 18 años y se estima que el AUC es un 20% más elevado en las mujeres que en los hombres (10).

Curva de concentración plasmática

Tras la administración intravenosa de tigeciclina, la curva de concentración plasmática-tiempo presenta una fase de distribución con un descenso rápido de la concentración durante las dos primeras horas, seguida de una fase de eliminación prolongada (44, 47). La farmacocinética es lineal en un intervalo de dosis de 12,5 a 300 mg, tal como indica la ausencia de diferencias significativas en el aclaramiento sistémico (intervalo 0,2-0,3 l/h/kg) y la $t_{1/2}$ (37 a 67 h) en un estudio en sujetos sanos (47). Además, en este estudio se confirmó la extensa distribución en los tejidos y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a acontecimientos adversos entre las infusiones de 30 y 60 minutos, por lo que puede administrarse con seguridad mediante una infusión más breve.

Según un metaanálisis de cinco estudios de fase I (n=174), las concentraciones estables (meseta) se alcanzan en unos tres días.

Interacciones

Cuando se administre tigeciclina con un anticoagulante debería monitorizarse estrechamente la anticoagulación, ya que pueden prolongarse tanto el tiempo de protrombina como el tiempo de tromboplastina parcial activada. Además, al administrar tigeciclina junto con una dosis única de 25 mg de warfarina se observó una disminución del aclaramiento de la warfarina del 23% al 40%, con un aumento del AUC del 29% al 68%, pero estas modificaciones farmacocinéticas no produjeron alteraciones en el INR (44).

También se ha estudiado la interacción con digoxina y no se han encontrado variaciones significativas al administrar de forma concomitante digoxina oral y tigeciclina en voluntarios sanos (8).

En cuanto a las interacciones condicionadas por el citocromo P450, estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por las isoformas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450. Por lo tanto, no es de esperar que altere el metabolismo de los fármacos metabolizados por estas enzimas. Por otra parte, debido a que la tigeciclina no sufre un extenso metabolismo,

no se espera que su aclaramiento se modifique por la interacción con fármacos que inhiban o induzcan la actividad de estas isoformas del citocromo P450.

La administración de alimentos no influye en el perfil farmacocinético de la tigeciclina y se asocia a un aumento de la tolerabilidad gastrointestinal (47).

Efecto postantibiótico

El efecto postantibiótico *in vitro* de la tigeciclina es de 3 a 4 horas para *S. aureus* y de 2 a 3 horas para *E. coli*, incluidas las cepas portadoras de determinantes selectivos de resistencia para tetraciclinas (M, B o K) (15).

En un modelo de ratones con infección y neutropenia, el efecto postantibiótico de la tigeciclina fue de 8,9 horas para *S. pneumoniae* y de 4,9 horas para *E. coli* (48).

Los estudios *in vivo* (48, 49) e *in vitro* (15, 50, 51) han demostrado que la tigeciclina generalmente es bacteriostática frente a los patógenos clínicamente relevantes, aunque se ha documentado actividad bactericida frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

SEGURIDAD

Efectos adversos

En general la tigeciclina es un fármaco bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos (8, 9, 52-55) fueron gastrointestinales: náuseas (33,5% en el grupo de tigeciclina frente a 19,9% en el grupo control), vómitos (22,3% frente a 13,4%) y diarrea (12,9 frente a 11,9%) (8, 10, 44).

Los episodios de náuseas y vómitos ocurrieron entre los días 1 y 2 de tratamiento en la mayoría de los casos, fueron de intensidad leve-moderada y revirtieron al suspender el tratamiento (8, 10, 44). Parece ser que la causa de estos efectos es la acción directa de la tigeciclina sobre el tracto gastrointestinal, más que su posible acción vestibular (11).

En la Tabla 3 se exponen las reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos en función de su frecuencia (10). En los ensayos de fase III la mayoría de los pacientes notificó uno o más efectos adversos (76,6% del grupo tigeciclina frente a 71,1% del grupo control; $p < 0.001$) (11). Estos efectos adversos llevaron a la suspensión del tratamiento en un 5% de los pacientes en tratamiento con tigeciclina, en comparación con un 4,7% de los que recibieron el comparador activo (5,3% en el grupo de vancomicina/aztreonam y 4,4% en el de imipenem-cilastatina) (8, 11, 44). El motivo más frecuente de suspensión del tratamiento en el grupo de tigeciclina fue la aparición de náu-

Tabla 3. Reacciones adversas de la tigeciclina (10).

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)
Náuseas	Abscesos, infecciones	Sepsis/"shock" séptico
Diarrea	Flebitis	Aumento del INR
Vómitos	Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, prolongación del tiempo de protrombina	Hipoproteïnemia
	Mareo	Tromboflebitis
	Dolor abdominal, dispepsia, anorexia	Pancreatitis aguda
	Aumento en plasma de aspartato aminotransferasa y de alanina aminotransferasa, bilirrubinemia	Reacción, inflamación, dolor, edema y flebitis en el lugar de administración
	Prurito, eritema	
	Cefalea	
	Aumento de amilasa en plasma, aumento de nitrógeno ureico en sangre	

seas (1,3%) y vómitos (1%), mientras que en los otros grupos fueron el exantema (1,1% en el grupo vancomicina/aztreonam) y las náuseas (1% en el grupo imipenem-cilastatina) (8, 10, 44, 52-55).

En los ensayos se definieron como "efectos adversos emergentes" aquellos acaecidos una vez empezado el tratamiento o que, formando parte de la historia clínica del sujeto, su gravedad o frecuencia aumentó durante la fase activa del ensayo. Estos efectos se notificaron en un 71,6% de los pacientes tratados con tigeciclina y en un 67,4% de los del grupo comparado ($p=0.017$) (Tabla 4) (58, 59).

Por lo que respecta a los efectos adversos graves, en los ensayos de fase III se notificaron en un 13,3% de los tratados con tigeciclina y en un 11,5% del grupo comparado ($p=0.169$) (11). En estos ensayos, los efectos graves relacionados con infecciones se notificaron con mayor frecuencia entre los sujetos tratados con tigeciclina (6,7%) que entre los que recibieron los fármacos comparados (4,6%). Se observó una diferencia significativa en la incidencia de sepsis/"shock" séptico en el grupo de tigeciclina (1,5%) frente al grupo comparado (0,5%) (10).

En los ensayos clínicos de fase III, tanto en infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas como en las infecciones intraabdominales complicadas se produjo un 2,3% de muertes (32/1383) entre los pacientes que recibieron tigeciclina, frente a un 1,6% (22/1375) en los del grupo comparado (8, 10, 11).

Embarazo y lactancia

La tigeciclina está clasificada en la categoría D de la FDA. No hay estudios controlados adecuados en mujeres embarazadas y tampoco hay casos de exposición inadvertida (12).

Los resultados de los estudios en animales indican que la tigeciclina atraviesa la placenta y se localiza en los tejidos

fetales. En los estudios de toxicidad sobre la reproducción se ha observado una disminución del peso fetal en ratas y conejos (asociada con un retraso de la osificación), y pérdida del feto en conejas tratadas con tigeciclina. No se observaron efectos teratógenos en ratas ni en conejos (10, 12).

Al igual que en el caso de las tetraciclinas, la tigeciclina puede producir coloración y daños en el esmalte dental y un retraso de la osificación en los fetos expuestos al fármaco en la última mitad de la gestación, así como en los niños menores de 8 años, debido a su distribución a los tejidos con un recambio alto de calcio y a la formación de complejos quelantes del calcio.

Por lo que respecta a la lactancia, no hay datos acerca de la excreción en la leche materna en humanos, pero sí se ha observado en ratas (10). Por tanto, dado que no puede descartarse el riesgo para el lactante, se debería tener precaución y considerar la interrupción de la lactancia si se estima que el tratamiento con tigeciclina es necesario (10, 12).

EFICACIA TERAPÉUTICA

La eficacia de la tigeciclina en adultos hospitalizados con infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas y con infecciones intraabdominales complicadas se ha evaluado en Estados Unidos en dos ensayos de fase II, abiertos y multicéntricos (estudios 200 y 202) (56, 57), y en cuatro ensayos centrales de fase III aleatorizados, controlados, doble ciego y multicéntricos (11, 53-55) (Tabla 5).

Dos de los estudios de fase III se realizaron en pacientes con infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas (estudios 300 y 305) (11), y los otros dos en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (estudios 301 y 306) (11). En los cuatro, el objetivo fue demostrar la no inferioridad de la tigeciclina frente al agente activo comparado (vancomicina/aztreonam o imipenem-cilastatina, res-

Tabla 4. Acontecimientos de aparición frecuente ($\geq 3\%$ en cualquiera de los dos grupos) durante el tratamiento en la población por intención de tratar, en los ensayos clínicos centrales de fase III, para las dos indicaciones aprobadas (58, 59).

Sistema del organismo al que se refiere el acontecimiento adverso*	Infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas			Infecciones intraabdominales complicadas		
	Tigeciclina (n=566)	Vancomicina-aztreonam (n=550)	p**	Tigeciclina (n=817)	Imipenem-cilastatina (n=825)	p**
Cualquiera	383 (67,7)	336 (61,1)	0.024	603 (73,8)	591 (71,6)	0.346
De la totalidad del organismo	157 (27,7)	133 (24,2)	0.195	289 (35,4)	260 (31,5)	0.105
Dolor abdominal	18 (3,2)	11 (2,0)	0.260	65 (8,0)	55 (6,7)	0.343
Fiebre	13 (2,3)	27 (4,9)	0.023	74 (9,1)	99 (12,0)	0.054
Cefalea	49 (8,7)	37 (6,7)	0.262	28 (3,4)	48 (5,8)	0.025
Infección	NP	NP	NP	83 (10,2)	45 (5,5)	<0.001
Dolor	27 (4,8)	17 (3,1)	0.168	NP	NP	NP
Sistema cardiovascular	50 (8,8)	81 (14,7)	0.003	121 (14,8)	151 (18,3)	0.063
Hipertensión	14 (2,5)	25 (4,5)	0.072	49 (6,0)	51 (6,2)	0.918
Flebitis	9 (1,6)	17 (3,1)	0.113	16 (2,0)	33 (4,0)	0.019
Sistema digestivo	258 (45,6)	113 (20,5)	<0.001	363 (44,0)	325 (39,4)	0.040
Anorexia	19 (3,4)	2 (0,4)	<0.001	NP	NP	NP
Estreñimiento	14 (2,5)	22 (84,0)	0.176	21 (2,6)	29 (3,5)	0.315
Diarrea	48 (8,5)	28 (5,1)	0.032	113 (13,8)	109 (13,2)	0.719
Dispepsia	21 (3,7)	5 (0,9)	0.002	NP	NP	NP
Náuseas	195 (34,5)	45 (8,2)	<0.001	199 (24,4)	157 (19,0)	0.010
Vómitos	111 (19,6)	20 (3,6)	<0.001	157 (19,2)	118 (14,3)	0.008
Hematológico y linfático	67 (11,8)	56 (10,2)	0.391	123 (15,1)	124 (15,0)	1.000
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado	20 (3,5)	8 (1,5)	0.034	NP	NP	NP
Anemia	10 (1,8)	20 (3,6)	0.064	39 (4,8)	43 (5,2)	0.734
Prolongación del tiempo de protrombina	18 (3,2)	5 (0,9)	0.010	NP	NP	NP
Leucocitosis	NP	NP	NP	36 (4,4)	20 (2,4)	0.030
Trombocitopenia	NP	NP	NP	49 (6,0)	53 (6,4)	0.760
Metabólico y nutricional	95 (16,8)	97 (17,6)	0.751	215 (26,3)	217 (26,3)	1.000
Aumento de la ASAT	10 (1,8)	28 (5,1)	0.003	24 (2,9)	28 (3,4)	0.673
Aumento de la ALAT	8 (1,4)	34 (6,2)	<0.001	27 (3,3)	23 (2,8)	0.568
Aumento de la fosfatasa alcalina	NP	NP	NP	33 (4,0)	21 (2,5)	0.098
Cicatrización anormal	NP	NP	NP	37 (4,5)	24 (2,9)	0.090
Hipopotasemia	NP	NP	NP	19 (2,3)	26 (3,2)	0.365
Hipoproteinemia	NP	NP	NP	48 (5,9)	30 (3,6)	0.037
Aumento de la lactato deshidrogenasa	NP	NP	NP	38 (4,7)	37 (4,5)	0.906
Edema periférico	NP	NP	NP	30 (3,7)	36 (4,4)	0.531
Sistema nervioso	51 (9,0)	56 (10,2)	0.542	NP	NP	NP
Mareos	20 (3,5)	12 (2,2)	0.210	NP	NP	NP
Insomnio	14 (2,5)	21 (3,8)	0.230	NP	NP	NP
Sistema respiratorio	30 (5,3)	38 (6,9)	0.416	138 (16,9)	130 (15,8)	0.548
Aumento de la tos	NP	NP	NP	33 (4,0)	40 (4,8)	0.473
Disnea	NP	NP	NP	30 (3,7)	23 (2,8)	0.331
Signos físicos pulmonares	NP	NP	NP	25 (3,1)	28 (3,4)	0.780
Piel y sus anejos	60 (10,6)	106 (19,3)	<0.001	NP	NP	NP
Prurito	24 (4,2)	40 (7,3)	0.039	NP	NP	NP
Erupción	11 (1,9)	32 (5,8)	<0.001	NP	NP	NP
Sistema genitourinario	19 (3,4)	21 (3,8)	0.005	NP	NP	NP
Diversos factores	19 (3,4)	21 (3,8)	0.748	95 (11,6)	96 (11,6)	1.000
Reacción local al procedimiento	19 (3,4)	16 (2,9)	0.733	94 (11,5)	96 (11,6)	0.939

Los datos corresponden al número (%) de pacientes. *Los totales referidos a cada sistema orgánico no corresponden necesariamente a la suma de los acontecimientos adversos individuales, pues en un mismo sujeto pueden presentarse dos o más acontecimientos adversos diferentes en el mismo sistema del organismo. **Diferencia significativa entre los grupos con $p = 0.05$. NP: No procede.

Tabla 5. Ensayos clínicos con tigeciclina.

Ensayos de eficacia y seguridad en las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas		Ref.
3074A1-200-US	Ensayo abierto con dos dosis de tigeciclina para tratar infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas	56
3074A1-300-US/CA	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado, tigeciclina + placebo frente a vancomicina-aztreonam	54
3074A1-305-WW	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado, tigeciclina + placebo frente a vancomicina-aztreonam	53
Ensayos de eficacia y seguridad en las infecciones intraabdominales complicadas		
3074A1-202-US	Ensayo abierto de tigeciclina en las infecciones intraabdominales complicadas	11, 57
3074A1-301-WW	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado, tigeciclina frente a imipenem-cilastatina	55
3074A1-306-WW	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado, tigeciclina frente a imipenem-cilastatina	11

pectivamente), usando un delta del 15% (absoluto) en la visita de evaluación de la respuesta (11).

Infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas

La eficacia y la seguridad de la tigeciclina en las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas se evaluó en un ensayo de fase II (56) y dos de fase III, controlados con vancomicina/aztreonam (53, 54).

El estudio de fase II fue multicéntrico, aleatorizado y abierto (n=160). Se administró tigeciclina a ambos grupos de pacientes, a uno 50 mg i.v. como dosis de carga seguidos de 25 mg cada 12 horas (n=79) y al otro 100 mg i.v. como dosis de carga seguidos de 50 mg cada 12 horas (n=81). La duración del tratamiento fue de 7 a 14 días. En la visita de evaluación de la respuesta (14-35 días), la tasa de curación clínica (población por intención de tratar, ITT) fue del 67% para el grupo que recibió la dosis de 25 mg y del 74% para el que recibió 50 mg. La tasa de erradicación microbiológica (enfermos evaluables) fue, respectivamente, del 56% y el 69%. La CMI para los patógenos aislados (*Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* y *E. faecium*) fue de 0,06-0,5 mg/l (56).

En los dos ensayos de fase III los pacientes se asignaron al azar (1:1) para recibir tigeciclina (dosis inicial de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 horas en 250 ml de solución salina normal, administrada en infusión durante 60 minutos) seguida de placebo (solución salina) o de la combinación de vancomicina y aztreonam i.v. (1 g de vancomicina en 250 ml de solución salina normal durante 60 minutos, seguido de 2 g de aztreonam en 100 ml de solución salina durante 60 minutos, cada 12 horas), durante un máximo de 14 días. La dosis de vancomicina podía ajustarse según los valores del aclaramiento de creatinina en los pacientes con insuficiencia renal, y el aztreonam podía suspenderse después de 48 horas, según el criterio clínico del investigador.

Se incluyeron pacientes hospitalizados con infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas, que afectaban a los tejidos profundos (incluida la celulitis extensa de al menos 10 cm de anchura o longitud), requerían una intervención quirúrgica o se acompañaban de una enfermedad subyacente significativa (por ejemplo diabetes *mellitus*, enfermedad vascular periférica, neuropatía periférica o insuficiencia venosa de las extremidades inferiores). Además, debían tener al menos dos de los siguientes síntomas y signos: drenado o exudación, fiebre, eritema, tumefacción, aumento del calor local, dolor o un recuento leucocitario >10.000 células/mm³. Los diagnósticos de infección más frecuentes fueron los de tejidos blandos profundos con celulitis y los grandes abscesos.

Para determinar la no inferioridad de la tigeciclina respecto a la combinación de vancomicina y aztreonam, en cuanto a respuesta clínica y microbiológica, se utilizó un índice de confianza del 95% bilateral para la verdadera diferencia en la eficacia (tigeciclina menos la combinación de vancomicina y aztreonam). Se consideró no inferioridad cuando el límite inferior del IC95% bilateral era $\geq -15\%$.

Puesto que el diseño resulta similar, se ha publicado el análisis conjunto de los resultados de ambos ensayos (58). Del total de 1153 pacientes seleccionados se aleatorizaron 1129 (población ITT), de los cuales 1116 recibieron al menos una dosis de fármaco (población ITT modificada, mITT). Cumplieron los criterios mínimos de enfermedad (población clínica dentro de la modificada, c-mITT) 1057 pacientes de la mITT, de los que 833 fueron clínicamente evaluables. La población microbiológicamente evaluable incluyó los pacientes clínicamente evaluables en que se había identificado al menos un microorganismo causal en el cultivo inicial y que habían tenido una respuesta microbiológica en la visita de evaluación de la respuesta.

El criterio principal de eficacia fue la respuesta clínica en las poblaciones clínicamente evaluables y c-mITT en la visita de evaluación de la respuesta (12-92 días después de la última dosis). La respuesta se evaluó como "curación",

“fracaso” o “indeterminada”, considerando “curación” cuando el paciente presentaba resolución de los síntomas y signos, de tal modo que ya no se requería un tratamiento antibiótico adicional; “fracaso” si el paciente había tenido una respuesta insuficiente al tratamiento que precisaba antibioticoterapia adicional en algún momento del estudio o una intervención quirúrgica no programada; e “indeterminada” si la evaluación no era posible por cualquier motivo. Además, se evaluó la eficacia microbiológica como variable secundaria, tanto en el paciente como respecto al microorganismo.

No se encontraron diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes que alcanzaron la curación clínica en ambas poblaciones, tanto en los dos estudios por separado como en el análisis combinado (79,7% frente a 81,9%, c-mITT) (Tabla 6) (53, 54, 58). Tampoco fueron inferiores cuando se estratificó en función del número de aislamientos previos al tratamiento (monomicrobianas frente a polimicrobianas en las poblaciones c-mITT y microbiológicamente evaluable), ni cuando se analizaba según el principal diagnóstico de infección (población clínicamente evaluable), ni en los pacientes con bacteriemia concomitante u otros trastornos subyacentes.

Por lo que respecta a la eficacia microbiológica, la tigeciclina no fue inferior a vancomicina/aztreonam en la población microbiológicamente evaluable, con una tasa de erradicación del 82,1% y el 86,2%, respectivamente. Las tasas de erradicación de los aislamientos iniciales primarios en los pacientes tratados con tigeciclina fueron semejantes a las obtenidas en los que recibieron vancomicina/aztreonam. Se desconoce la influencia que pueda haber ejercido en los resultados la posibilidad de suspender el tratamiento con aztreonam a las 48 horas, puesto que en el trabajo no se especifica en cuántos pacientes se aplicó este criterio.

Entre los enfermos que tenían SARM como aislamiento inicial primario (32% de cepas adquiridas en la comunidad) se comunicaron tasas de erradicación global del 78,1% y el 75,8% con tigeciclina y el control, respectivamente. Las tasas fueron, para *S. aureus* sensible a la meticilina, del 88,8% (119/134) y el 90,8% (109/120); para *S. pyogenes* del 93,8% (30/32) y el 92,6% (25/27); para *S. agalactiae* del 87,5% (7/8) y el 84,6% (11/13); para *S. anginosus/intermedius/constellatus* del 87,5% (14/16) y el 85,7% (6/7); para *E. faecalis* (sensible a la vancomicina) del 87,5% (14/16) y el 91,7% (22/24); para *E. coli* del 82,8% (24/29) y el 90,0% (27/30); y para *B. fragilis* del 100% (8/8) y el 80% (4/5).

Infecciones intraabdominales complicadas

En las infecciones intraabdominales complicadas también se ha evaluado la eficacia y la seguridad de la tige-

clina en un ensayo de fase II (11) y dos ensayos centrales de fase III (11, 55), aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, controlados con imipenem-cilastatina. El diseño y la metodología son similares a los de los estudios anteriores, pero lógicamente el antibiótico activo comparado es otro.

El ensayo de fase II (estudio 202) fue multicéntrico y abierto, e incluyó pacientes hospitalizados (n=111) con infecciones intraabdominales complicadas probadas que requerían cirugía y tratamiento antibiótico. Los participantes recibieron 100 mg de tigeciclina como dosis de carga en infusión, seguida de 50 mg cada 12 horas durante 5 a 14 días. No hubo grupo control. La tasa de respuesta en la visita de evaluación de la respuesta, en los 66 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, fue del 76% (11, 16).

Los ensayos de fase III (11, 55), cuyos resultados han sido publicados en un análisis conjunto (59), se realizaron en pacientes adultos (mayores de 18 años) hospitalizados que iban a someterse a una laparotomía, una laparoscopia o un drenaje percutáneo de un absceso intraabdominal, y en aquéllos en quienes se había realizado o se sospechaba un diagnóstico de infección intraabdominal complicada que incluía procesos tales como apendicitis complicada, colecistitis complicada, absceso intraabdominal, perforación intestinal, diverticulitis complicada, perforación gástrica y abdominal, peritonitis y otros. Además, los pacientes no debían haber recibido más de una dosis de antibiótico tras la obtención de una muestra inicial del foco infeccioso para cultivo.

Los enfermos se estratificaron en dos grupos según la puntuación APACHE II (≤ 15 o >15 pero <31) y fueron aleatorizados (1:1) para recibir la misma pauta de tigeciclina que en todos los ensayos o bien imipenem-cilastatina (500 mg/500 mg cada 6 horas o en dosis ajustadas en función del peso y del aclaramiento de creatinina). La duración del tratamiento fue de 5 a 14 días, a menos que el paciente experimentara fracaso clínico.

La gravedad de la enfermedad intraabdominal fue similar en cada grupo de tratamiento (puntuación APACHE media de 6,3); sólo una pequeña proporción de pacientes tuvo una puntuación APACHE >15 (3,5% de los tratados con tigeciclina y 2,1% del grupo control).

De los 1759 pacientes seleccionados se aleatorizaron 1658 (población ITT), y de éstos se administró el fármaco a 1642 (población mITT). La población c-mITT estuvo formada por 1601 pacientes y la población clínicamente evaluable abarcó 1382. En cuanto al grupo de población microbiológico (m-mITT), en 1262 pacientes se obtuvo un aislamiento previo al tratamiento y 1025 cumplieron los criterios de evaluabilidad clínica y se obtuvo un aislamiento previo al tratamiento, constituyendo la población microbiológicamente evaluable.

Tabla 6. Ensayos clínicos de fase III en infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas.

Autor, año (ref.)	Tratamiento		Resultados						
	Pauta tratamiento	Pauta control	Variables resultado	Grupo tratamiento	Grupo control	Reducción absoluta del riesgo (IC95%)	p (no inferioridad)	p	Complicaciones
Breedt y cols., 2005 (53).	Tigeciclina i.v. 100 mg y luego 50 mg/12 h + placebo i.v. (14 días)	Vancomicina i.v. 1 g/12 h + aztreonam i.v. ^a 2 g/12 h (14 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta clínica^b <ul style="list-style-type: none"> - c-mITT^c - Clínicamente evaluables^d • Erradicación microbiológica 	84,3% (n=261)	86,9% (n=259)	-2,6% (-8,6 a 3,5)	<0,001	0,4755	Tigeciclina: náuseas (25,2%), vómitos (12%) Control: erupción (3,7%), aumento de ALT (6,7%), aumento de AST (5,2%)
Aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico (n=546)				89,7% (n=223)	94,4% (n=213)	-4,7% (-9,7 a 0,4)	<0,001	0,1015	
				84,8% (n=164)	93,2% (n=148)	-8,5% (-16 a -1)	0,046	0,0243	
Sacchidanand y cols., 2005 (54).	Tigeciclina i.v. 100 mg y luego 50 mg/12 h + placebo i.v. (14 días)	Vancomicina i.v. 1 g/12 h + aztreonam i.v. ^a 2 g/12 h (14 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta clínica^b <ul style="list-style-type: none"> - c-mITT^c - Clínicamente evaluables^d • Erradicación microbiológica 	75,5% (n=277)	76,9% (n=260)	-1,5% (-9,0 a 6,1)	<0,001	0,9816	Tigeciclina: náuseas (43,2%), vómitos (26,7%) Control: erupción (22%), prurito (30%), aumento de ALT (16%)
Aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico (n=573)				82,9% (n=199)	82,3% (n=198)	0,6% (-7,4 a 8,6)	<0,001	0,7650	
				78,3% (n=115)	77,0% (n=113)	1,3% (-10,4 a 13)	0,0026	0,9433	
Ellis-Grosse y cols., 2005 (58).	Tigeciclina i.v. 100 mg y luego 50 mg/12 h + placebo i.v. (14 días)	Vancomicina i.v. 1 g/12 h + aztreonam i.v. ^a 2 g/12 h (14 días)	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta clínica^b <ul style="list-style-type: none"> - c-mITT^c (n=1057) - Clínicamente evaluables^d (n=833) • Erradicación microbiológica • Curación clínica por diagnóstico basal 	79,7% (n=538)	81,9% (n=519)	-2,1% (-7,1 a 2,8)	<0,001	0,4183	Tigeciclina: náuseas (34,5%), vómitos (19,6%) Control: piel y anejos (19,3%), cardiovasculares (14,7%)
Aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico (n=1153)				86,5% (n=422)	88,6% (n=411)	-2,1% (-6,8 a 2,7)	<0,001	0,4133	
				82,1%	86,2%		<0,001		
				86,3%	87,3%	-0,9% (-7,1 a 5,2)			
				87,1%	91,4%	-4,3 (-13,2 a 4,5)			
				80,0%	82,6%	-2,6% (-25 a 22,4)			
				100,0%	100,0%	0% (-37,1 a 37,1)			

^aPodía interrumpirse el tratamiento con aztreonam después de 48 horas a criterio del investigador.

^bVariable principal de eficacia: respuesta clínica evaluada en la prueba de curación (12 a 92 días después de la última dosis), en las poblaciones c-mITT y clínicamente evaluable. La prueba de curación era la resolución o mejoría de los signos y síntomas de infección, de manera que no se considerara necesario continuar con ningún tratamiento antimicrobiano.

^cc-mITT: población clínica modificada, incluye los pacientes en la población por intención de tratar que recibieron al menos una dosis de fármaco con manifestaciones clínicas de infección de la piel y los tejidos blandos complicada, por haber cumplido los criterios mínimos de enfermedad.

^dClínicamente evaluable: incluye a los pacientes de la c-mITT en los cuales no se aisló *P. aeruginosa* en los análisis iniciales y no recibieron tratamiento antibiótico concomitante después de la primera dosis de fármaco de estudio y fueron evaluados para la respuesta clínica.

La no inferioridad de la tigeciclina, en comparación con imipenem-cilastatina, se evaluó respecto a la respuesta clínica y microbiológica, usando un IC95% bilateral para la verdadera diferencia de eficacia (tigeciclina menos imipenem-cilastatina), ajustada respecto a la puntuación APACHE II, como variable de estratificación y corregida respecto a la continuidad. La no inferioridad se aceptó cuando el límite inferior del IC95% bilateral era $\geq -15\%$.

El criterio principal de valoración del estudio fue la respuesta clínica observada en la visita de evaluación de la respuesta (12-42 días después del tratamiento) en las poblaciones m-mITT y microbiológicamente evaluable. La respuesta de cada paciente se clasificó como curación, fracaso o indeterminada. También se evaluó la eficacia microbiológica por paciente, definida como erradicación, persistencia o superinfección, y la respuesta microbiológica correspondiente a cada aislamiento previo al tratamiento en la visita de evaluación de la respuesta se catalogó como erradicación, persistencia o indeterminada.

En los dos ensayos, así como en el análisis combinado de los resultados, las tasas de respuesta clínica (para las poblaciones microbiológicamente evaluable y m-mITT) fueron muy similares entre ambos grupos de tratamiento (en el análisis combinado, 86,1% con tigeciclina y 86,2% con el control en la población microbiológicamente evaluable, y 80,2% y 81,5%, respectivamente, en la población m-mITT) (Tabla 7) (11, 55, 59). Así, en ambas poblaciones, la tigeciclina fue eficaz y no inferior a imipenem-cilastatina. Tampoco se encontraron diferencias cuando los pacientes se estratificaron según el número de microorganismos aislados al inicio. Por lo que respecta a las tasas de curación según el diagnóstico, globalmente no hubo diferencias entre tigeciclina e imipenem-cilastatina. En las apendicitis complicadas fueron del 88,2% y el 89,3%, respectivamente, y en ambos grupos de tratamiento se observaron menores tasas ($\leq 78\%$) en los pacientes con abscesos intraabdominales, diverticulitis complicadas o perforación intestinal.

Respecto a la eficacia microbiológica, en la población microbiológicamente evaluable la erradicación de los patógenos intraabdominales se correspondió con las tasas de curación clínica (Tabla 7). Las tasas combinadas de erradicación en la visita de evaluación de la respuesta (población microbiológicamente evaluable) para los microorganismos seleccionados fueron similares en ambos grupos: *E. coli* 86,2% (280/325) frente a 87,1% (296/ 340); *E. faecalis* (sensible a la vancomicina) 78,8% (26/33) frente a 74,5% (35/47); SASM 92,9% (26/28) frente a 91,7% (22/24); SARM 75,0% (3/4) frente a 33,3% (1/3); *Clostridium perfringens* 94,7% (18/19) frente a 90,9% (20/ 22); *S. anginosus/intermedius/constellatus* 86,6% (103/119) frente a 75,9%

(60/79); *B. fragilis* 78,2% (68/87) frente a 80,8% (59/73); *Citrobacter freundii* 75,0% (12/16) frente a 75,0% (3/4); *E. cloacae* 87,5% (14/16) frente a 94,1% (16/17); *K. oxytoca* 95,0% (19/20) frente a 89,5% (17/19); *K. pneumoniae* 88,5% (46/52) frente a 90,0% (54/60); *P. aeruginosa* 84,6% (33/39) frente a 86,1% (31/36); y *Peptostreptococcus micros* 76,5% (13/17) frente a 72,7% (8/11).

ESTUDIO ECONÓMICO

En la Tabla 8 se muestran los costes directos derivados del tratamiento con tigeciclina, así como los de otros tratamientos comparados en los ensayos clínicos y los de otras opciones. Por lo que respecta a los análisis farmacoeconómicos, hasta el momento son pocos los estudios publicados y tan sólo se han hecho algunas estimaciones a partir de los datos procedentes de los ensayos clínicos. Así, según un estudio presentado como resumen, en las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas no existieron diferencias en la estancia hospitalaria entre los pacientes que recibieron tigeciclina y los que recibieron el tratamiento control, aunque al ajustar en función de los factores de riesgo que determinan una mayor estancia hospitalaria, el tratamiento con tigeciclina se asoció a una reducción de un día (60). Otro estudio, basado en un análisis retrospectivo de los datos de los mismos estudios clínicos y presentado también como resumen, indica una tendencia no significativa hacia una menor duración de la estancia hospitalaria en los pacientes tratados con tigeciclina respecto a los que reciben vancomicina/aztreonam (61). Estos resultados deben tomarse con precaución, ya que la duración de la estancia no fue una variable definida prospectivamente en el diseño de los ensayos clínicos en que se basa este estudio.

RESUMEN Y LUGAR EN TERAPÉUTICA

La tigeciclina es el primer representante de una nueva familia de antimicrobianos, las gliciliclinas, desarrolladas para superar específicamente los mecanismos de resistencia microbiana. Es un derivado estructural de la minociclina aprobado para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos complicadas, y de las infecciones intraabdominales complicadas. Ha demostrado una potente actividad *in vitro* frente a gran diversidad de bacterias aerobias y anaerobias, grampositivas y gramnegativas, incluidas las multirresistentes como estafilococos y enterococos resistentes a la vancomicina, enterobacterias productoras de BLEE y *Acinetobacter* spp. resistentes a los carbapenémicos. Su espectro incluye microorganismos de importancia clínica tales como *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *S. pneu-*

Tabla 7. Ensayos clínicos de fase III en las infecciones intraabdominales complicadas.

Autor, año (ref.)	Tratamiento		Resultados					
	Pauta tratamiento	Pauta control	Grupo tratamiento	Grupo control	Reducción absoluta del riesgo (IC95%)	p (no inferioridad)	p	Complicaciones
Oliva y cols., 2005 (55). Aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico (n=834)	Tigeciclina i.v. 100 mg y luego 50 mg/ 12 h	Imipenem-cilastatina 500-500 mg/6 h	74,3% (n=408)	79,4% (n=399)	-5% (-11,2 a 0,0)	<0,001	0,7	Tigeciclina: náuseas (31%), vómitos (25,7%), diarrea (21,3%) Control: náuseas (24,8%), vómitos (19,4%), diarrea (18,9%)
Ensayo 306, 2006 (11). Aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico	Tigeciclina i.v. 100 mg y luego 50 mg/ 12 h	Imipenem-cilastatina 500-500 mg/6 h	82,7% (n=341)	84,0% (n=351)	-1% (-7,2 a 4,5)	<0,001	0,00	
			80,6% (n=247)	82,4% (n=255)	-1,8% (-9,0 a 5,4)	0,001	0,6892	
			73,5% (n=312)	78,2% (n=312)	-4,7% (-11,8 a 2,3)	0,0019	0,1976	
			80,6% (n=247)	82,4% (n=255)	-1,8% (-9 a 5,4)	<0,001	0,6892	
Babinchak y cols., 2005 (59). Aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico (n=1658)	Tigeciclina i.v. 100 mg y luego 50 mg/ 12 h (5-14 días)	Imipenem-cilastatina 500-500 mg/6 h (5-14 días)	91,3% (n=265)	89,4% (n=258)	1,4% (-4,0 a 6,8)	<0,0001	0,6904	Tigeciclina: náuseas (17,6%), vómitos (12,6%) Control: náuseas (13,3%), vómitos (9,2%)
			86,6% (n=322)	84,6% (n=319)	2,0% (-3,7 a 7,7)	<0,0001	0,5406	
			91,3% (n=265)	89,4% (n=258)	1,4% (-4,0 a 6,8)	<0,001	0,2851	
			79,8% (n=801)	82,0% (n=800)	-2,2% (-6,2 a 1,8)	<0,001	0,9003	Tigeciclina: náuseas (24,4%), vómitos (19,2%), diarrea (13,8%) Control: náuseas (19%), vómitos (14,3%), diarrea (13,2%)
			86,7% (n=685)	87,1% (n=697)	-0,4% (-4,1 a 3,3)	<0,001	1,0000	
			86,1% (n=512)	86,2% (n=513)	0,0% (-4,5 a 4,4)	<0,001	0,6167	
			80,2% (n=631)	81,5% (n=631)	-1,3% (-5,8 a 3,2)	<0,001	1,0000	
			86,1% (n=512)	86,2% (n=513)	0,0% (-4,5 a 4,4)	<0,001	1,0000	
			88,2% (n=263)	89,3% (n=262)	-1,1% (6,8 a 4,6)			
			97,1%	94,6%	2,5% (-6,5 a 11,4)			
			78,4%	77,8%	0,7% (-17,0 a 18,8)			
			74,5%	72,5%	2,0% (-17,0 a 21,8)			
			71,9	71,4%	0,4% (-22,1 a 21,7)			
			92,0%	92,0%	0,0% (-20,6 a 20,6)			
			88,9%	90,0%	-1,1% (-27,4 a 23,8)			
			82,5%	80,0%	2,5% (-16,0 a 19,6)			

^aVariable principal de eficacia: respuesta clínica evaluada en la prueba de curación (14 a 35 días después de la última dosis), en las poblaciones microbiológicamente evaluable y m-mITT. La prueba de curación era la resolución o mejoría de los signos y síntomas de infección, de manera que no se considerara necesario continuar con ningún tratamiento antimicrobiano. ^bc-mITT: población clínica modificada, incluye los pacientes en la población por intención de tratar que recibieron al menos una dosis de fármaco (mITT) con manifestaciones clínicas de infección intraabdominal complicada, por haber cumplido los criterios mínimos de enfermedad. ^cClínicamente evaluable: incluye a los pacientes de la c-mITT en los cuales no se aisló *P. aeruginosa* en los análisis iniciales y no recibieron tratamiento antibiótico concomitante después de la primera dosis de fármaco de estudio y fueron evaluados para la respuesta clínica. ^dn-mITT: población microbiológica modificada, incluye los pacientes en la población por intención de tratar que recibieron al menos una dosis de fármaco (mITT), con manifestaciones clínicas de enfermedad intraabdominal complicada, por haber cumplido los criterios mínimos de enfermedad, y al menos un aislamiento confirmado.

Tabla 8. Costes directos del tratamiento con tigeciclina en comparación con otros tratamientos.

	Posología	Nº viales totales	PVL vial	Coste medio diario	Coste tratamiento	Coste incremental	Asociación con otros antibióticos		
							Coste con vancomicina	Coste con linezolid*	Coste incremental
Infección intraabdominal complicada (8 días)									
Tigeciclina	Inicial 100 mg + 50 mg/12 h	17	46,00 €	97,75 €	782,00 €		No necesario 782,00 €	No necesario 782,00 €	
Meropenem	1 g/8 h	24	23,69 €	71,07 €	568,56 €	-213,44 €	+ 94,4 € = 662,96 €	+ 953,92 € = 1522,5 €	-119,0 € vancomicina + 740,5 € linezolid
Imipenem-cilastatina	500 mg/6 h	32	11,21 €	44,84 €	358,72 €	-423,28 €	+ 94,4 € = 453,12 €	+ 953,92 € = 1312,6 €	-328,9 € vancomicina + 530,6 € linezolid
Linezolid	600 mg/12 h	16	59,67 €	119,34 €	953,92 €	171,92 €	No necesario 953,92 €	No procede	
Infección de la piel y los tejidos blandos complicada (14 días)									
Tigeciclina	Inicial 100 mg + 50 mg/12 h	29	46,00 €	95,29 €	1334,00 €		No necesario 1334,0 €	No necesario 1334,0 €	
Meropenem	1 g/8 h	42	23,69 €	71,07 €	994,98 €	-339,02 €	+ 165,2 € = 1160,18 €	+ 1670,76 € = 2665,74 €	-173,82 € vancomicina +1331,74 € linezolid
Imipenem-cilastatina	500 mg/6 h	56	11,21 €	44,84 €	627,76 €	-706,24 €	+ 165,2 € = 792,96 €	+ 1670,76 € = 2498,72 €	-541,0 € vancomicina +1164,72 € linezolid
Linezolid	600 mg/12 h	28	59,67 €	119,34 €	1670,76 €	336,76 €	No necesario 1670,76 €	No procede	
Otros comparadores utilizados en los ensayos clínicos									
Vancomicina	1 g/12 h	28	8,15 €	16,30 €	228,20 €				
+									
Aztreonam**	2 g/12 h	56	9,66 €	38,64 €	540,96 €				-564,8 €

*PVL unitario linezolid i.v. y v.o. = 59,62 €, con una pauta de 600 mg/12 h. Cabe señalar que entre sus indicaciones no se encuentra la infección intraabdominal complicada, sólo las de la piel y los tejidos blandos complicadas.

**Importante señalar la situación de desabastecimiento mundial de aztreonam.

moniae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, muchas enterobacterias y *B. fragilis*. Ha demostrado su eficacia en diversos ensayos clínicos diseñados para demostrar la no inferioridad frente a comparadores activos como el imipenem y la vancomicina, con escasos efectos adversos y sin que sea necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, hemodiálisis ni insuficiencia hepática leve a moderada. Prácticamente carece de actividad frente a *P. aeruginosa*, aunque según los resultados de los ensayos no es necesario cubrir este patógeno en este tipo de infecciones, dado que se ha utilizado tigeciclina en monoterapia con resultados equiparables a las alternativas. En las infecciones causadas por patógenos grampositivos multirresistentes, como SARM y los enterococos resistentes a la vancomicina, resulta evidentemente útil, pero conviene determinar cuándo es preferible utilizar tigeciclina en lugar de glucopéptidos, linezolid o daptomicina, por ejemplo en función de la situación clínica del paciente.

Por lo que respecta a las infecciones intraabdominales complicadas, una guía publicada recientemente (62) recomienda el tratamiento de las infecciones comunitarias graves y de las nosocomiales con pautas que incluyan piperacilina-tazobactam, la asociación de cefepima, metronidazol y ampicilina, o monoterapia con un carbapenémico (imipenem o meropenem). Además, en los pacientes con peritonitis terciaria se debe asociar un antibiótico activo frente a los cocos grampositivos resistentes a los betalactámicos, como un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o linezolid, solos o asociados a fluconazol. En este contexto, la tigeciclina puede desempeñar un papel importante en los pacientes hospitalizados, en especial cuando estén implicados microorganismos productores de BLEE, situación en que representa una alternativa a la vancomicina, que tiene un estrecho margen terapéutico, requiere monitorización farmacocinética y presenta una mayor incidencia de efectos adversos.

Por otra parte, las especies de *Acinetobacter* son un grupo de patógenos multirresistentes para los cuales la tigeciclina está despertando un gran interés. Estos microorganismos son causa frecuente de infecciones nosocomiales, sobre todo en las unidades de medicina intensiva, y afectan a individuos con su sistema inmunitario debilitado. El interés de la tigeciclina deriva especialmente del incremento progresivo en el número de aislamientos resistentes a los carbapenémicos, y deberían realizarse estudios convenientemente diseñados para determinar en qué posición se colocaría la tigeciclina con respecto a la colistina, antibiótico utilizado en la actualidad para estas especies resistentes. No obstante, la tigeciclina podría ocupar un lugar preferente dado su mejor perfil de seguridad respecto a la colistina. Cabe reseñar que la terapia con tigeciclina no está

exenta de la posibilidad de desarrollar resistencias, atribuibles a la expresión de bombas de flujo externo multifármaco, de modo que la resistencia adquirida de *A. baumannii* podría convertirse en un problema. De hecho, recientemente se han publicado conjuntamente dos casos de bacteriemia por *A. baumannii* en pacientes en tratamiento con tigeciclina por otras indicaciones (63), de modo que los autores recomiendan extremar las precauciones para evitar la aparición de este tipo de resistencias. Estos datos colocan a los clínicos en un dilema, ya que, como hemos comentado anteriormente, según los datos procedentes de un estudio (35) el fármaco con mayor actividad frente a *A. baumannii*, después de la colistina, es la tigeciclina. Sin embargo, todavía es pronto para hablar de resistencias a la tigeciclina, que en la actualidad constituye la mejor alternativa, o al menos la más segura, respecto a la colistina.

En definitiva, el espectro antimicrobiano de la tigeciclina la convierte en una opción útil en monoterapia para el tratamiento de las infecciones bacterianas graves por patógenos multirresistentes y también cuando se requiera una gran penetración tisular. No obstante, cabe insistir en que no se trata de un antibiótico de primera línea y se recomienda reservar su uso para dichas situaciones.

Ante la posibilidad de una infección causada por patógenos resistentes a los carbapenémicos, y teniendo en cuenta que en los casos graves (peritonitis) se asociaría a ellos vancomicina o linezolid, la tigeciclina en monoterapia constituye una alternativa eficaz y cómoda. Es más, aunque en las indicaciones aprobadas el coste económico del tratamiento con tigeciclina es superior al del tratamiento con carbapenémicos, cuando es necesario asociar linezolid este coste aumenta, situándose por encima del de la tigeciclina en monoterapia.

Por último, la tigeciclina podría ser una alternativa razonable en el tratamiento de los pacientes con hipersensibilidad o intolerancia a los betalactámicos o las quinolonas. Además, por sus características, en un futuro cercano son presumibles otras indicaciones, como las infecciones del pie diabético, las bacteriemias y sepsis, la infección de catéteres intravasculares, las infecciones neuroquirúrgicas (derivaciones de líquido cefalorraquídeo), la osteomielitis, la infección de prótesis osteoarticulares y las que se producen en pacientes con riesgos especiales, tales como grandes quemados, neutropénicos, receptores de trasplantes y otros inmunosuprimidos. También se están llevando a cabo ensayos en neumonías extrahospitalarias y hospitalarias, que podrían dar lugar a una ampliación de sus indicaciones.

La incorporación de la tigeciclina al arsenal antimicrobiano proporciona a los clínicos una estrategia más que permite hacer frente a infecciones graves, en muchos casos difíciles de tratar. Sin embargo, hasta ahora toda la expe-

riencia procede de ensayos clínicos con pacientes en condiciones muy controladas, por lo que resultaría aconsejable que en cada centro se establecieran unos criterios consensuados de uso dirigidos a la población que más se pudiera beneficiar de su utilización.

BIBLIOGRAFÍA

- Lázaro, E., Otero, J. *Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España*. Inf Ter Sist Nac Salud 2006; 30: 10-19.
- Nathwani, D. *Tigecycline: Clinical evidence and formulary positioning*. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 185-192.
- Cuevas, O., Cercenado, E., Vindel, A. y cols. *Evolution of the antimicrobial resistance of Staphylococcus spp. in Spain: Five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4240-4245.
- Hernández, J.R., Pascual, A., Cantón, R. y cols. *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000)*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 77-82.
- Noskin, G.A. *Tigecycline: A new glycolcylcline for treatment of serious infections*. Clin Infect Dis 2005; 41 (Suppl. 5): S303-314.
- Hoban, D.J., Bouchillon, S.K., Johnson, B.M., Johnson, J.L., Dowzicky, M.J. *Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program) Group. In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004)*. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 215-227.
- Livermore, D.M. *Tigecycline: What is it, and where should it be used?* J Antimicrob Chemother 2005; 56: 61161-61164.
- Frampton, J.E., Curran, M.P. *Tigecycline*. Drugs 2005; 65: 2623-2635.
- Zhanel, G.G., Homenuik, K., Nichol, K. y cols. *The glycolcylclines: A comparative review with the tetracyclines*. Drugs 2004; 64: 63-88.
- Tygacil®*. Ficha técnica. Wyeth Europa Ltd., 2006.
- Informe Epar (*Tygacil®*) EMEA, 2006. Disponible en: www.emea.eu.int
- Tigecycline (Drug Evaluation Monographs). En: Hutchison, T.A., Shahan, D.R. (Eds.). *DRUGDEX® System*. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, Vol. 129 (Edition expires 09/06).
- Bergeron, J., Ammirati, M., Danley, D. y cols. *Glycolcylclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade tet(M)- and tet(O)-mediated ribosomal protection*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2226-2228.
- Bauer, G., Berens, C., Projan, S.J. y cols. *Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethyl-sulphate and drug-directed Fe(2+) cleavage of 16S rRNA*. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 592-599.
- Bradford, P.A. *Tigecycline: A first in class glycolcylcline*. Clin Microb News 2004; 26: 163-168.
- Gobernado, M. *Resistencias bacterianas y un nuevo antibiótico: Tigeciclina*. Rev Esp Quimioterap 2006; 19: 209-219.
- Bradford, P.A., Weaver-Sands, D.T., Petersen, P.J. y cols. *In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections*. Clin Infect Dis 2005; 41: S315-332.
- Gales, A.C., Jones, R.N. *Antimicrobial activity and spectrum of the new glycolcylcline, GAR-936 tested against 1,203 recent clinical bacterial isolates*. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 36: 19-36.
- Bouchillon, S.K., Hoban, D.J., Johnson, B.M. y cols. *In vitro evaluation of tigecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001 to 2002*. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 51: 291-295.
- Low, D.E., Kreiswirth, B.N., Weiss, K. y cols. *Activity of GAR-936 and other antimicrobial agents against North American isolates of Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 220-222.
- Milatovic, D., Schmitz, F.J., Verhoef, J. y cols. *Activities of the glycolcylcline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 400-404.
- Zhang, Y.Y., Zhou, L., Zhu, D.M. y cols. *In vitro activities of tigecycline against clinical isolates from Shanghai, China*. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 50: 267-281.
- Boucher, H.W., Wennersten, C.B., Eliopoulos, G.M. *In vitro activities of the glycolcylcline GAR-936 against gram-positive bacteria*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2225-2229.
- Betriu, C., Rodríguez-Avial, I., Sánchez, B.A., Gómez, M., Picazo, J.J. *Comparative in vitro activities of tigecycline (GAR-936) and other antimicrobial agents against Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 758-759.
- Cercenado, E., Cercenado, S., Bouza, E. *In vitro activities of tigecycline (GAR-936) and 12 other antimicrobial agents against 90 Eikenella corrodens clinical isolates*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2644-2645.
- Rodríguez-Avial, I., Rodríguez-Avial, C., López, O., Culebras, E., Picazo, J.J. *In vitro activity of tigecycline (GAR-936) and other antimicrobials against tetracycline- and ciprofloxacin-resistant Campylobacter clinical isolates*. Int J Antimicrob Agents 2006; 27: 303-306.
- Jacobus, N.V., McDermott, L.A., Ruthazer, R., Snyderman, D.R. *In vitro activities of tigecycline against the Bacteroides fragilis group*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1034-1036.
- Edlund, C., Nord, C.E. *In-vitro susceptibility of anaerobic bacteria to GAR-936, a new glycolcylcline*. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 159-163.
- Wallace, R.J., Brown-Elliott, B.A., Crist, C.J., Mann, L., Wilson, R.W. *Comparison of the in vitro activity of the glycolcylcline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3164-3167.
- Kenny, G.E., Cartwright, F.D. *Susceptibilities of Mycoplasma hominis, M. pneumoniae, and Ureaplasma urealyticum to GAR-936, dalbopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalbopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2604-2608.
- Roblin, P.M., Hammerschlag, M.R. *In vitro activity of GAR-936 against Chlamydia pneumoniae and Chlamydia trachomatis*. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 61-63.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Steering Committee. *EUCAST technical note on tigecycline*. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 1147-1149.
- Fritsche, T.R., Sader, H.S., Stilwell, M.G., Dowzicky, M.J., Jones, R.N. *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; 52: 195-201.

34. Pachón-Ibáñez, M.E., Jiménez-Mejías, M.E., Pichardo, C., Llanos, A.C., Pachón, J. *Activity of tigecycline (GAR-936) against Acinetobacter baumannii strains, including those resistant to imipenem.* Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4479-4481.
35. Betriu, C., Rodríguez-Avial, I., Sánchez, B.A. y cols. *In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated bacteria in Spain.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 892-895.
36. Betriu, C., Culebras, E., Gómez, M. y cols. *In vitro activity of tigecycline against Bacteroides species.* J Antimicrob Chemother 2005; 56: 349-352.
37. Stein, G.E., Craig, W.A. *Tigecycline: A critical analysis.* Clin Infect Dis 2006 15; 43: 518-524.
38. Fluit, A.C., Florijn, A., Verhoef, J., Milatovic, D. *Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility to tigecycline and minocycline.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1636-1638.
39. Petersen, P.J., Jacobus, N.V., Weiss, W.J., Sum, P.E., Testa, R.T. *In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycolcylcline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936).* Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 738-744.
40. Ruzin, A., Keeney, D., Bradford, P.A. *AcrAB efflux pump plays a role in decreased susceptibility to tigecycline in Morganella morganii.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 791-793.
41. Dean, C.R., Visalli, M.A., Projan, S.J. y cols. *Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in Pseudomonas aeruginosa PAO1.* Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 972-978.
42. Yang, W., Moore, I.F., Koteva, K.P. y cols. *TetX is a flavin-dependent monooxygenase conferring resistance to tetracycline antibiotics.* J Biol Chem 2004; 279: 52346-52352.
43. Meagher, A.K., Ambrose, P.G., Grasela, T.H., Ellis-Grosse, E.J. *The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline.* Clin Infect Dis 2005; 41 (Suppl. 5): S333-340.
44. Tygacil®. Monografía técnica del producto. Wyeth Europa Ltd., 2006.
45. Sun, H.K., Ong, C.T., Umer, A. y cols. *Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1629-1632.
46. Ong, C.T., Babalola, C.P., Nightingale, C.H. y cols. *Penetration, efflux and intracellular activity of tigecycline in human polymorphonuclear neutrophils (PMNs).* J Antimicrob Chemother 2005; 56: 498-501.
47. Muralidharan, G., Micalizzi, M., Speth, J., Raible, D., Troy, S. *Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 220-229.
48. Van Ogtrop, M.L., Andes, D., Stamstad, T.J. *In vivo pharmacodynamic activities of two glycolcylclines (GAR-936 and WAY 152,288) against various gram-positive and gram-negative bacteria.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 943-949.
49. Mikels, S.M., Lenoy, E.B., Allen, W. y cols. *Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycolcylcline, in murine infection models.* 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego (CA) 1998; 266.
50. Petersen, P.J., Weiss, W.J., Labthavikul, P. y cols. *The post-antibiotic effect and time-kill kinetics of the glycolcylclines, GAR-936 (TBG-MINO) and PAM-MINO.* 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego (CA) 1998; 266.
51. Hoellman, D.B., Pankuch, G.A., Jacobs, M.R. y cols. *Anti-pneumococcal activities of GAR-936 (a new glycolcylcline) compared to those of nine other agents against penicillin-susceptible and resistant pneumococci.* Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1085-1088.
52. Stein, G.E. *Safety of newer parenteral antibiotics.* Clin Infect Dis 2005; 41 (Suppl. 5): S293-302.
53. Breedt, J., Teras, J., Gardovskis, J. y cols., Tigecycline 305 cSSSI Study Group. *Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: Results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam.* Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4658-4666.
54. Sacchidanand, S., Penn, R.L., Embil, J.M. y cols. *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; 9: 251-261.
55. Oliva, M.E., Rekha, A., Yellin, A. y cols., Tigecycline 301 Study Group. *A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744].* BMC Infect Dis 2005; 5: 88.
56. Postier, R.G., Green, S.L., Klein, S.R. y cols. *Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients.* Clin Ther 2004; 26: 704-714.
57. Murray, J., Wilson, S., Klein, S. y cols. *The clinical response to tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized patients, a phase 2 clinical trial.* 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago (IL) 2004; 416.
58. Ellis-Grosse, E.J., Babinchak, T., Dartois, N., Rose, G., Loh, E., Tigecycline 300 cSSSI Study Group, Tigecycline 305 cSSSI Study Group. *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; 41 (Suppl. 5): S341-353.
59. Babinchak, T., Ellis-Grosse, E., Dartois, N., Rose, G.M., Loh, E., Tigecycline 301 Study Group, Tigecycline 306 Study Group. *The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: Analysis of pooled clinical trial data.* Clin Infect Dis. 2005; 41 (Suppl. 5): S354-367.
60. Mallick, R., Solomon, S. *The duration of hospitalization (length of stay) in patients hospitalized with complicated skin and skin structure infections: Identifying clinical and microbiological risk factors in a comparison of tigecycline with vancomycin/aztreonam.* 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague, Czech Republic 2005; abstr. P1181.
61. Yu, H., Mallick, R., Weber, D.J. *Duration of antibiotic treatment in hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections (cSSSI): Findings from a clinical study comparing tigecycline and vancomycin/aztreonam.* International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 10th Annual Meeting, Washington, DC 2005; Poster PIN3.
62. Tellado, J.M., Sitges-Serra, A., Barcenilla, F. y cols. *Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales.* Emergencias 2005; 17: 221-227.
63. Peleg, A.Y., Potoski, B.A., Rea, R. y cols. *Acinetobacter baumannii bloodstream infection while receiving tigecycline: A cautionary report.* J Antimicrob Chemother 2007; 59: 128-131.