

## Revisión

# Eficacia terapéutica, modelos animales y farmacodinamia experimental: ¿qué datos conocemos de la tigeciclina?

M.J. Giménez<sup>1</sup>, J. Barberán<sup>2</sup> y L. Aguilar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid;

<sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid

### MODELOS ANIMALES: ¿POR QUÉ Y PARA QUÉ?

Clásicamente se ha considerado que el objetivo de los modelos animales es conseguir un modelo de infección que proporcione una predicción de eficacia realista (1) para una indicación dada, ya que representan la ligazón de los resultados obtenidos *in vitro* y los datos clínicos (2). Por ello es inconcebible realizar ensayos clínicos para una indicación dada sin las pruebas de eficacia en modelos animales de infección adecuados (3, 4). El capítulo referente a las recomendaciones para bacteriología clínica en las guías de la FDA/IDSA (5) para la evaluación de antimicrobianos indica que los modelos animales deben utilizarse para: a) establecer la eficacia *in vivo* en estudios de rango de dosis; b) investigar discrepancias entre la actividad *in vitro* e *in vivo*; y c) establecer métodos adecuados para predecir la eficacia *in vivo* antes de iniciar los ensayos clínicos para una indicación determinada.

En los modelos animales de eficacia terapéutica se utilizan principalmente dos variables de evaluación: recuentos bacterianos en muestras tisulares y tasa de supervivencia. Mientras que el segundo parámetro es fácil de deter-

minar y parece más relevante desde la perspectiva clínica, el primero ofrece la ventaja de que puede estandarizarse en relación con el inóculo infectante y además parece un modo natural de comparar los efectos *in vivo* con la actividad bactericida *in vitro* (6). La determinación de ambos parámetros es importante porque no se ha establecido un inóculo o una reducción de éste terapéuticamente equivalente, y porque la reducción de los recuentos bacterianos puede no estar relacionada con la supervivencia (6).

Por otra parte, los modelos animales (y los estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos –PK/PD– que en ellos se realizan), junto con las distribuciones de CMI, los marcadores fenotípicos y genotípicos de resistencia *in vitro*, los datos PK/PD de estudios en humanos, y los datos de eficacia clínica y bacteriológica, constituyen el conjunto de información que se ha propuesto como necesario para establecer los puntos de corte de sensibilidad y resistencia (7).

Uno de los principales aspectos de interés de los modelos animales es conocer la eficacia terapéutica frente a cepas con mecanismos de resistencia emergentes que puedan ser causantes de infecciones en las que se vaya a probar el antibiótico en los ensayos clínicos. Esta información de efi-

cacia terapéutica y farmacodinámica, por otra parte, probablemente no podría obtenerse en el desarrollo clínico del compuesto debido a la baja prevalencia de aislamientos con determinados fenotipos de resistencia en los ensayos clínicos.

## FENOTIPOS DE RESISTENCIA CLÁSICOS Y EMERGENTES

El problema de las resistencias es especialmente relevante en el caso de las infecciones nosocomiales y de todas aquellas que requieren tratamiento hospitalario. En los grampositivos principalmente son importantes la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus*, la resistencia a la vancomicina en los enterococos y la resistencia a penicilina/eritromicina en *Streptococcus pneumoniae*. Tras la introducción de las penicilinas resistentes a las penicilinasas, la resistencia a éstas aumentó hasta el punto de que *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) se convirtió en otro de los principales patógenos nosocomiales, obligando a un creciente uso de la vancomicina. Pero a partir de los años 1990 también surgió la resistencia a la vancomicina, convirtiéndose los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) en uno de los principales patógenos nosocomiales (8). La resistencia intermedia a la vancomicina en *S. aureus* (VISA) apareció también en la década de 1990, y la resistencia completa (VRSA) en este siglo, aunque afortunadamente aún no ha habido una difusión apreciable (8).

En España las cifras de resistencia en los grampositivos varían según los diferentes estudios publicados. Aunque en el estudio de Oteo y cols. (estudio EARSS 2001-06) (9) la resistencia a la vancomicina está por debajo del 5% tanto en *Enterococcus faecium* como en *Enterococcus faecalis*, existe un aumento significativo en el primero, desde un 1,6% en 2001 a un 4,4% en 2006, parece ser que a expensas de un clon determinado. Las cifras son mayores (14,3%) para las cepas de nuestro país integradas en el estudio multicéntrico en diez países europeos recientemente publicado por Sader y cols. (10). La resistencia a la meticilina en *S. aureus* en España (en un estudio transversal de prevalencia que incluyó 143 hospitales) ascendía a un 30,5% en el año 2002 según la Red Española de Patología Infecciosa (11). Por último, en *S. pneumoniae*, aunque la resistencia a la penicilina está bajando, entre los aislamientos resistentes a la penicilina son muy altas las tasas de no sensibilidad a las aminopenicilinas (36,9%) y los macrólidos (56%) (12).

Los gramnegativos multirresistentes que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en relación con el uso de cefalosporinas de tercera generación, o metaloenzimas que confieren resistencia adicional a los carbapenémicos, son reconocidos como patógenos nosocomiales (13).

En estudios multicéntricos españoles, aproximadamente el 4% de las enterobacterias (principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp.) son productoras de BLEE (14), fundamentalmente del tipo CTX-M 14, TEM 116 y SHV-2 (15), y sensibles a los carbapenémicos (14). El 8% de las enterobacterias (principalmente *Citrobacter* spp. y *Enterobacter* spp.) son productoras de AmpC, sensibles a los carbapenémicos, y presentan unas tasas de resistencia a las quinolonas y la gentamicina de alrededor del 20% (14). *Pseudomonas aeruginosa* presenta una alta tasa de resistencia a las quinolonas, el aztreonam y la gentamicina (16), y su resistencia a los carbapenémicos aumentó entre 1998 y 2003 desde un 14% a un 18% para el imipenem y desde un 8% a un 13% para el meropenem (16). La tasa de resistencia a los carbapenémicos está alrededor del 40% en *Acinetobacter baumannii* (una de las principales causas de infección nosocomial en España) (14), debido a una alta prevalencia de oxacilinasas con actividad frente a los carbapenémicos (17), por una diseminación clonal y no clonal (18). Este microorganismo presenta también altas tasas de no sensibilidad (>75%) a las quinolonas, la ceftazidima y la gentamicina (14).

Con respecto a los microorganismos anaerobios y escogiendo el grupo principal, *Bacteroides* del grupo *fragilis*, es bien conocido que existen altas tasas de resistencia a la clindamicina (25%), las quinolonas (35%) y la cefoxitina (10%, pero en algunas especies como *B. distasonis* alcanza el 30%) (19).

## ACTIVIDAD IN VITRO DE LA TIGECICLINA

Utilizando los puntos de corte establecidos por la FDA (20) para la tigeciclina ( $\leq 0,5$  mg/l para *S. aureus* y  $\leq 0,25$  mg/l para *S. pneumoniae* y *Enterococcus*), las tasas de sensibilidad a la tigeciclina de SARM, ERV y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina son del 99%, el 100% y el 100%, respectivamente (21). En relación con las enterobacterias, las tasas de sensibilidad a la tigeciclina (punto de corte  $\leq 2$  mg/l) son del 78,5% en las productoras de AmpC, del 93,2% en las productoras de BLEE, del 92,5% en las que presentan resistencia a las quinolonas y del 90,7% en las que son resistentes a los carbapenémicos (21, 22). Con respecto a los bacilos gramnegativos no fermentadores, la tigeciclina no puede considerarse activa frente a *P. aeruginosa*, mientras que el 93% de *Acinetobacter* spp. y el 91,3% de *Stenotrophomonas maltophilia* pueden considerarse sensibles (21) utilizando el punto de corte  $\leq 2$  mg/l como en estudios previos (23). Con respecto a los anaerobios (punto de corte  $\leq 4$  mg/l), las tasas de resistencia a la tigeciclina son  $< 5\%$  en *Bacteroides* del grupo *fragilis* (19), siendo exquisitamente sensibles los aislamientos pertenecientes a los géneros *Clostridium*, *Eubac-*

*terium, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Prevotella y Veillonella.*

## SELECCIÓN DE RESISTENCIAS Y FARMACODINAMIA *IN VITRO* DE LA TIGECICLINA

Con respecto a las resistencias a la tigeciclina, ha sido difícil generar *in vitro* mutantes resistentes (que además presentaban sólo pequeños cambios de sensibilidad), por lo que se ha especulado que la emergencia de resistencia significativa en la clínica no ocurriría fácilmente (24). Sin embargo, aunque sólo se han descrito cinco casos de emergencia de resistencias en ensayos clínicos en fase III en bacilos gramnegativos (25), aparentemente asociadas a la regulación al alza de las bombas de flujo, este hecho debe tenerse en cuenta y ser vigilado.

Desde un punto de vista farmacodinámico, la tigeciclina presenta *in vitro* una actividad antibacteriana dependiente del tiempo, pero también presenta un efecto postantibiótico de varias horas tanto frente a grampositivos como frente a gramnegativos (26), lo que nos hace dudar de si es el tiempo que las concentraciones antibióticas en suero exceden la CMI del microorganismo infectante ( $T > CMI$ , expresado como porcentaje del intervalo de dosificación) o el área bajo la curva de concentraciones séricas (ABC/CMI) el parámetro que mejor predice la eficacia *in vivo*.

## MODELOS ANIMALES CON TIGECICLINA FRENTE A AISLAMIENTOS CON FENOTIPOS DE RESISTENCIA ESPECÍFICOS

### *S. aureus* resistente a la meticilina

Se han publicado diversos modelos animales utilizando inóculos infectantes de SARM: infección pulmonar en ratón inmunocompetente (27), dos en infección sistémica en ratón inmunocompetente (28, 29), absceso muscular en ratón neutropénico (30), endocarditis experimental en rata (31) y osteomielitis en conejo (32). En los tres primeros, la variable de evaluación fue la supervivencia.

El primer estudio demuestra una actividad de la tigeciclina similar frente a *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) y frente a SARM (27). El modelo de infección sistémica en ratón (28) se trata de un modelo de rango de dosis comparativo con daptomicina y vancomicina, en el cual se determinan las dosis efectivas al 50% ( $DE_{50}$ ) tras la administración única en infecciones producidas por SASM o SARM (CMI de 0,5 mg/l de tigeciclina, 0,25 mg/l de daptomicina y 1 mg/l de vancomicina), y VISA (CMI de 0,25 mg/l de tigeciclina, 1 mg/l de daptomicina y 8 mg/l de vancomicina).

Las  $DE_{50}$  fueron similares para los tres antibióticos en el caso de SASM (entre 0,12 y 0,67 mg/kg), menores para tigeciclina y daptomicina frente a SARM (0,72 y 0,87 mg/kg, respectivamente) respecto a vancomicina (2,2 mg/kg), y muy inferiores para tigeciclina (1,9 mg/kg) respecto a daptomicina (6,1 mg/kg) y vancomicina (31 mg/kg) en el caso de la cepa VISA (28). Con tigeciclina y otras cepas de *S. aureus* se obtuvieron resultados parecidos en otro modelo similar de rango de dosis de infección sistémica en ratón (29). Las  $DE_{50}$  para SARM fueron 0,8 mg/kg en las cepas con CMI de tigeciclina de 0,5 mg/l, y 2,3 mg/kg en las cepas con CMI de tigeciclina de 1 mg/l (29). Los resultados fueron similares frente a SASM (que presentaban valores de CMI de tigeciclina parecidos) (29).

En los modelos de absceso muscular en ratón, endocarditis en rata y osteomielitis en conejo, la variable de evaluación fue el recuento bacteriano en el absceso, el corazón y el hueso, respectivamente. El modelo de absceso muscular en ratón neutropénico (30) se trataba de un modelo de rango de dosis en el cual se utilizaron dos cepas de SARM (CMI/CMB de tigeciclina de 0,5/1 mg/l y 0,25/1 mg/l) y dos cepas de SASM (CMI/CMB de tigeciclina de 0,12/0,5 mg/l y 0,25/0,5 mg/l). El tratamiento comenzó dos horas después de la inoculación, se administraban dos dosis en 24 horas y se sacrificaban los ratones después de 24 horas de tratamiento para realizar recuentos bacterianos. Se determinaron la dosis bacteriostática (dosis necesaria para evitar el crecimiento bacteriano cuando se compara el recuento a las 24 horas con el inóculo inicial), la dosis que producía el efecto máximo ( $E_{max}$ ) y la dosis que producía el 50% del efecto máximo ( $E_{50}$ ). El  $E_{max}$  osciló para todas las cepas entre 3,1 y 4,9  $\log_{10}$ , la  $E_{50}$  fue 4 mg/kg ( $C_{max} \cong 0,5$  mg/l,  $t_{1/2} \cong 1$  h) y 25 mg/kg para las cepas de SASM, y 33 mg/kg y 41 mg/kg ( $C_{max} \cong 10$  mg/l,  $t_{1/2} \cong 2$  h) para las cepas de SARM. Las dosis bacteriostáticas fueron 7,2 mg/kg y 19 mg/kg para las cepas de SAMS, y 23 mg/kg para las dos cepas de SARM. Como vemos, la neutropenia aumenta las dosis necesarias para producir respuesta si se comparan estos resultados con los de modelos previos.

El modelo de endocarditis en rata se trata de un estudio de rango de dosis comparativo con vancomicina en régimen de administración cada 12 horas durante tres días, sacrificando los animales 24 horas después de la última dosis. Con 10 mg/kg/día de tigeciclina ( $C_{max} \cong 1,6$  mg/l y  $t_{1/2} \cong 2,7$  h) se obtuvieron reducciones del recuento bacteriano en el corazón respecto al control (animales no tratados) de 3,5  $\log_{10}$  UFC, mientras que con 40 mg/kg/día de vancomicina sólo se obtuvieron reducciones de 0,7  $\log_{10}$  UFC del SARM infectante que era sensible a la vancomicina (CMI/CMB de vancomicina = 1/2 mg/l y CMI/CMB de tigeciclina = 0,12/0,5 mg/l) (31).

El modelo de osteomielitis en conejo es un modelo con dosis fija de tigeciclina (14 mg/kg b.i.d., con unas concentraciones pico y valle de 1,62 y 0,48 mg/l, respectivamente) en comparación con vancomicina (30 mg/kg b.i.d., con unas concentraciones pico y valle de 3,26 y 0,44 mg/l, respectivamente), ambos con o sin rifampicina (40 mg/kg/día). El tratamiento se prolongó durante cuatro semanas y comenzaba dos semanas después de la inducción de la osteomielitis por SARM (CMI/CMB de tigeciclina 0,2/0,2 mg/l y de vancomicina 0,39/0,78 mg/l). Dos semanas después de finalizado el tratamiento los animales fueron sacrificados y se cultivaron las tibias. A pesar de que los índices terapéuticos ( $C_{\max}/CMI$ ) eran similares en ambos grupos, la supresión de la infección producida por el tratamiento con tigeciclina más rifampicina fue del 100%, mientras que fue del 90% con tigeciclina sola y con vancomicina más rifampicina, del 81,8% con vancomicina sola y únicamente del 26% en ausencia de tratamiento (controles) (32).

### Enterococos resistentes a la vancomicina

Utilizando enterococos como inóculo infectante hay publicados tres modelos con tigeciclina en animales inmunocompetentes: uno de sepsis peritoneal en ratón (33), uno de endocarditis en rata (31) y otro también de endocarditis en conejo (34).

El modelo de sepsis es un modelo de rango de dosis comparativo con vancomicina y quinupristina-dalfopristina, en el cual se determina la  $DE_{50}$  tras administración única en infecciones producidas por cepas del género *Enterococcus* (*E. faecalis* y *E. faecium*), tanto sensibles como resistentes a la vancomicina. Frente a los cinco ERV ensayados, las CMI de la tigeciclina estaban comprendidas en el rango  $\leq 0,06$ -0,125 mg/l y las  $DE_{50}$  oscilaron entre 1,9 y 5,7 mg/kg. Uno de estos aislamientos fue utilizado también en los modelos realizados con vancomicina (CMI  $\geq 256$  mg/l) y quinupristina-dalfopristina (CMI  $\leq 0,25$  mg/l), obteniéndose  $DE_{50}$  mucho más altas ( $>200$  y 10,2 mg/kg, respectivamente). El modelo se llevó a cabo también con dos cepas sensibles a la vancomicina y la tigeciclina (CMI=0,125 mg/l), uno comparado con vancomicina (CMI=0,5 mg/l) y otro con quinupristina-dalfopristina (CMI  $\leq 0,25$  mg/l), siendo las  $DE_{50}$  0,6 y 5,7 mg/kg para la tigeciclina, 29,5 mg/kg para la vancomicina y 32,1 mg/kg para la quinupristina-dalfopristina (33).

El modelo de endocarditis en rata se trata del mismo estudio descrito para SARM (31), pero utilizando cuatro cepas de *E. faecalis*. Dos de ellas eran resistentes a la vancomicina (CMI/CMB de tigeciclina 0,008/ $>0,25$  mg/l y CMI/CMB de vancomicina  $\geq 256/\geq 256$  mg/l) y dos sensibles (CMI/CMB de tigeciclina 0,12/ $\geq 4$  mg/l y CMI/CMB de

vancomicina 1/16 mg/l). Frente a los ERV, con la dosis de 7 mg/kg/día de tigeciclina ( $C_{\max} = 1,3$  mg/l y  $t_{1/2} = 2,5$  h) y superiores se obtuvieron reducciones del recuento bacteriano en el corazón respecto al control (animales no tratados) de  $>2 \log_{10}$  UFC, mientras que con 40 mg/kg/día de vancomicina sólo se obtuvieron reducciones de 0,1  $\log_{10}$  UFC (31); frente a los sensibles, las reducciones con tigeciclina a dosis superiores a 7 mg/kg/día fueron similares a las obtenidas con tigeciclina a dosis de 7 mg/kg/día en los resistentes (reducciones  $>2 \log_{10}$ ), mientras que con la dosis de vancomicina de 40 mg/kg/día las reducciones fueron superiores a las obtenidas frente a los resistentes, pero sólo alcanzaron 1,5  $\log_{10}$  (31).

El modelo de endocarditis en conejo se trata de un modelo de endocarditis aórtica no comparativo utilizando tres cepas de enterococos que presentaban una CMI de tigeciclina de 0,06 mg/l: un *E. faecalis* sensible a la vancomicina, un *E. faecalis* resistente a la vancomicina y un *E. faecium* resistente a la vancomicina. El tratamiento se iniciaba 48 horas después de la inoculación y consistía en una administración de 14 mg/kg ( $C_{\max} = 4,4$  mg/l y  $t_{1/2} = 3,3$  h) dos veces al día durante cinco días o 7 mg/kg ( $C_{\max} = 3,7$  mg/l y  $t_{1/2} = 3,6$  h) durante cinco días en régimen de dos veces al día o una vez al día. Los animales se sacrificaban 12 horas después de la última dosis en los regímenes b.i.d. y 24 horas después de la última dosis en los regímenes o.d., para determinar los recuentos bacterianos en las vegetaciones. Los tres regímenes fueron bactericidas (reducción  $\geq 3 \log_{10}$  del inóculo inicial, que era  $10^8$  UFC), y los animales presentaban recuentos bacterianos significativamente inferiores a los determinados en el grupo de animales no tratados (34).

### *S. pneumoniae* resistente a la penicilina

*S. pneumoniae* se ha utilizado como inóculo infectante en tres modelos con tigeciclina en animales inmunocompetentes: un modelo de infección pulmonar en ratón (27), un modelo de infección sistémica en ratón (29) y un modelo de meningitis en conejo (35). En los dos primeros la variable de evaluación fue la supervivencia. El primero demuestra una actividad de tigeciclina similar frente a *S. pneumoniae* sensible y resistente a la penicilina (27). En el modelo de infección sistémica en ratón, que era un modelo de rango de dosis, se obtuvieron resultados similares con tigeciclina frente a otras cepas de *S. pneumoniae* (29). La  $DE_{50}$  para la cepa resistente a la penicilina (CMI de tigeciclina = 0,12 mg/l) fue 0,61 mg/kg, mientras que para las dos cepas sensibles a la penicilina (CMI de tigeciclina = 0,12 mg/l) las  $DE_{50}$  fueron 1,3 y 1,7 mg/kg.

En el modelo de meningitis en conejo se utilizó una cepa con alta resistencia a la penicilina (CMI de ampicilina,

vancomicina y tigeciclina  $>4, 0,25$  y  $\leq 0,015$  mg/l, respectivamente) inoculada en el líquido cefalorraquídeo de los conejos. El tratamiento (tigeciclina, vancomicina o tigeciclina más vancomicina) consistió en una dosis única administrada por vía intravenosa durante una hora tras 18 horas de la inoculación. La variable de evaluación fue el recuento bacteriano en el líquido cefalorraquídeo. El tratamiento sólo con tigeciclina o sólo con vancomicina produjo un efecto bactericida, mientras que el tratamiento combinado mostró efectos aditivos o sinérgicos (35).

### ***Escherichia coli***

No se encuentran en la bibliografía modelos animales realizados con tigeciclina frente a cepas de *E. coli* productoras de BLEE, pero las CMI de la tigeciclina para este tipo de cepas (rango de CMI 0,06-2 mg/l y 100% de sensibilidad) (36) no difieren mucho de las de las cepas no productoras. Tres modelos animales se han realizado con tigeciclina y *E. coli*: un modelo de infección sistémica en ratón inmunocompetente (29), un modelo de absceso muscular en ratón neutropénico (30) y un modelo de sepsis intraabdominal de etiología mixta (37), que comentaremos más adelante.

El modelo de infección sistémica en ratón inmunocompetente es un modelo de rango de dosis con la supervivencia de los animales como variable de evaluación. El tratamiento se inició 30 minutos después de la inoculación y consistió en dos dosis separadas por un intervalo de tres horas (29). Se utilizaron seis cepas de *E. coli* (cinco de ellas con distintos mecanismos de resistencia a la tetraciclina y la minociclina) que presentaban unas CMI de tigeciclina de 0,25 a 0,5 mg/l. Las  $DE_{50}$  determinadas estuvieron comprendidas entre 1,5 mg/kg y 3,9 mg/kg.

El modelo de absceso muscular en ratón neutropénico (30) es el modelo anteriormente descrito para SARM, pero utilizando dos cepas de *E. coli* con CMI/CMB de tigeciclina de 0,12/0,12 mg/l y 0,12/ $>8$  mg/l, respectivamente. El tratamiento comenzó dos horas después de la inoculación y consistía en dos dosis administradas en 24 horas. Los ratones se sacrificaron después de las 24 horas de tratamiento para realizar recuentos bacterianos. Se determinaron la dosis bacteriostática, el  $E_{max}$  y la  $DE_{50}$ . El  $E_{max}$  conseguido frente a ambas cepas fue aproximadamente  $5,5 \log_{10}$ , y las  $DE_{50}$  fueron 5,8 y 11 mg/kg ( $C_{max} \cong 2,4$  mg/l,  $t_{1/2} \cong 2$  h). Las dosis bacteriostáticas fueron 7,5 mg/kg y 11 mg/kg.

### ***Bacteroides fragilis***

Solamente se encuentra un resumen que describe un modelo animal de sepsis intraabdominal en ratas producida

por implante de materia fecal, en el cual se compara la actividad de tigeciclina, clindamicina más gentamicina, ampicilina-sulbactam e imipenem-cilastina (37). El tratamiento se inició cuatro horas después de la infección y se mantuvo durante siete días. La tasa de mortalidad en el grupo control (animales tratados con solución salina) fue del 60% y todos los animales que sobrevivieron desarrollaron abscesos que contenían *B. fragilis*, *E. coli* y *Enterococcus*. Con tigeciclina la supervivencia fue del 100%, sin que se produjeran abscesos. Tampoco hubo abscesos con clindamicina más gentamicina, pero sí con ampicilina-sulbactam (5%) e imipenem-cilastina (6%).

### ***Pseudomonas aeruginosa***

Sólo hay un modelo de rango de dosis de neumonía en ratón que compara las actividades de la tigeciclina, la gentamicina y la piperacilina, solas y en combinación, frente a una cepa de *P. aeruginosa* que presentaba una CMI de tigeciclina de 8 mg/l, de gentamicina de 1 mg/l y de piperacilina de 4 mg/l (38). La variable de evaluación fue la reducción de los recuentos bacterianos determinados en los pulmones extraídos de los animales sacrificados 48 horas después de la infección. La primera dosis de los antibióticos se administró tres horas después de la inoculación y una segunda dosis 24 horas más tarde. La combinación de tigeciclina más gentamicina (5 mg/kg de cada una) produjo una reducción significativamente mayor que la obtenida con cada uno de los compuestos por separado, hecho que no ocurrió con las combinaciones de tigeciclina más piperacilina y de piperacilina más gentamicina.

## **FARMACODINAMIA EXPERIMENTAL Y EXTRAPOLACIÓN A HUMANOS**

Al igual que en los estudios *in vitro* (26), la tigeciclina presenta una actividad *in vivo* dependiente del tiempo, ya que en la mayoría de los modelos animales descritos anteriormente el  $T > CMI$  es el principal parámetro que predice la eficacia (24, 30). En estos modelos animales se ha sugerido que la concentración de fármaco libre (no unido a proteínas plasmáticas) debe mantenerse por encima de la CMI al menos el 50% del intervalo de dosificación, y hasta un 80% para alcanzar el efecto máximo (30). Sin embargo, aunque se ha propuesto que sólo la fracción libre de un antimicrobiano es activa *in vitro* (y presumiblemente *in vivo*) frente al patógeno infectante (39), la unión a las proteínas es un fenómeno rápidamente reversible (39), por lo que la limitación que produce en la actividad del compuesto está

lejos de ser absoluta (39). De acuerdo con los estudios publicados con distintos antimicrobianos, los efectos de la unión a las proteínas pueden oscilar desde la disminución (40) de la actividad microbiológica a su retraso (41-43), o incluso a su aumento (44). La unión a las proteínas de la tigeciclina en el ratón es del 59%, mientras que en los humanos es del 68% (24). Serían deseables estudios específicos con tigeciclina para aclarar el grado de modificación de la actividad antibacteriana por la unión a las proteínas.

Por otra parte, al igual que *in vitro* (26), la tigeciclina presenta en modelos animales un efecto postantibiótico prolongado tanto frente a grampositivos (8,9 h para *S. pneumoniae*) como frente a gramnegativos (4,9 h para *E. coli*) (30, 45), por lo que el ABC/CMI en los modelos animales también predice razonablemente la eficacia terapéutica con valores de  $r^2$  sólo ligeramente inferiores a los de  $T > CMI$  (30). Esto es importante porque la relación entre el ABC tisular y el ABC plasmático es  $\geq 8$ , llegando a 250 en el hueso; así, la exposición en el tejido pulmonar (medida por el valor del ABC) es al menos cuatro veces mayor que la exposición en plasma en un modelo en rata (26, 46).

En la extrapolación a humanos de los datos farmacodinámicos obtenidos en modelos animales existen ciertas limitaciones. Aparte de las diferencias en el porcentaje de unión a las proteínas, la farmacocinética en los modelos murinos es no lineal, mientras que en los humanos es lineal (47). Por otra parte, la semivida en los humanos es  $>40$  horas, mientras que en los ratones es de una a dos horas (45). Estos hechos (cinética lineal y prolongada semivida), junto con su gran volumen de distribución (que puede hacer que las concentraciones séricas no caractericen con exactitud la concentración en el lugar de la infección) y un efecto postantibiótico prolongado *in vivo*, hacen que el ABC/CMI parezca el parámetro que de manera más adecuada predice la eficacia clínica y microbiológica en los humanos (45). Así se ha explorado en los estudios de infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, y en infecciones intraabdominales (48), en las cuales la tigeciclina ha demostrado su eficacia (49), y que son las dos indicaciones aprobadas hasta la fecha (20). Utilizando el  $ABC_{24h}/CMI$  como parámetro predictor y un CART (*classification and regression tree*) con que determinar el valor necesario para obtener una respuesta clínica o microbiológica, se observó que el  $ABC/CMI = 17,9$  predecía la eficacia microbiológica (en pacientes infectados por *S. aureus* o *Streptococcus* spp.) y la eficacia clínica (en pacientes con infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos) (50), lo que concuerda con los datos de modelos animales (valores entre 15 y 20) (50). Aplicando el mismo sistema a las infecciones intraabdominales compli-

casas, un valor de  $ABC/CMI = 6,96$  resultó predictor tanto de eficacia clínica como microbiológica frente a *E. coli* (51). Estos hechos son significativos porque el ABC en los humanos es aproximadamente  $4,7 \text{ mg} \times \text{h/l}$  tras una dosis de carga de 100 mg seguida de múltiples dosis de 50 mg (20), o de  $6,4 \text{ mg} \times \text{h/l}$  tras una dosis única de 100 mg (47), y es 537 veces, 23 veces, 2,6 veces y 2 veces superior en la bilis, la vesícula biliar, el colon y el pulmón, respectivamente (52). Además, la farmacocinética de la tigeciclina es lineal, con una prácticamente completa correlación entre la dosis administrada y los valores de ABC y  $C_{max}$ , alcanzando éstos  $17,9 \text{ mg} \times \text{h/l}$  y  $2,8 \text{ mg/l}$  tras una dosis única de 300 mg (47). Por todo ello, los puntos de corte de sensibilidad (mg/l) son  $\leq 0,5$  para *S. aureus*,  $\leq 0,25$  para *Enterococcus* y  $\leq 2$  para *E. coli* (20), y los datos de sensibilidad europeos más recientes muestran unas  $CMI_{90}$  (mg/l) de 0,25 para SARM, 0,12 para ERV y 0,25 para *E. coli* (53).

## CONCLUSIONES

Aparte de que existen otros dos modelos, además de los descritos, en infecciones específicas (neumonía por *Legionella pneumophila* en cobayas y *Burkholderia pseudomallei* –mieloidosis– en ratón) (54, 55), sería deseable tener datos farmacodinámicos ( $E_{max}$  y parámetros que lo predicen) en modelos animales, o en simulaciones farmacodinámicas, sobre el efecto obtenido con concentraciones similares a las alcanzadas en los humanos en suero y tejidos (56, 57) frente a SARM, enterobacterias productoras de BLEE, *A. baumannii* y *S. maltophilia* (microorganismos frente a los cuales la tigeciclina ha mostrado *in vitro* una actividad adecuada) (58, 59), probando diferentes dosis.

De la revisión de los trabajos en animales con tigeciclina publicados hasta la fecha podemos concluir que este antimicrobiano ha demostrado actividad en modelos (que han aportado datos para la predicción farmacodinámica de la eficacia) de infección sistémica, respiratoria, absceso muscular, osteomielitis y meningitis causadas por *E. coli*, *B. fragilis* y grampositivos con fenotipos de resistencia importantes en los hospitales, como son la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae*, la resistencia a la meticilina en *S. aureus* y la resistencia a la vancomicina en los enterococos. Estos datos son importantes, no sólo como paso previo a ensayos clínicos para futuras indicaciones sino también para, si los datos clínicos lo confirman, situar la tigeciclina como una opción adecuada de tratamiento frente a microorganismos con fenotipos de resistencia tanto prevalentes como emergentes en nuestro ambiente hospitalario, y tanto en grampositivos como en gramnegativos.

**Para correspondencia:** Lorenzo Aguilar. Tfno: 91 394 15 05; Fax: 91 394 15 11; e-mail: laguilar@med.ucm.es

## BIBLIOGRAFÍA

- Zak, O., O'Reilly, T. *Animal infection models and ethics – The perfect infection model*. J Antimicrob Chemother 1993; 31(Suppl. D): 193-205.
- Cleeland, R., Squires, E. *Evaluation of new antimicrobials in vitro and in experimental animal infections*. En: Lorian, V. (Ed). Antimicrobics in laboratory medicine. Williams & Wilkins, Baltimore 1991; 739-786.
- Zak, O., O'Reilly, T. *Animal models as predictors of the safety and efficacy of antibiotics*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 472-478.
- Aguilar, L., Giménez, M.J. *The use of efficacy animal models in breakpoint determination*. Rev Esp Quimioterap 1999; 12: 149-151.
- Thrupp, L.D., Cleeland, R., Jones, R.N. y cols. *General guidelines for clinical bacteriology*. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992; 15 (Suppl. 1): S339-346.
- Frimodt-Moller, N. *The mouse peritonitis model: Present and future use*. J Antimicrob Chemother 1993; 31(Suppl. D): 55-60.
- Turnidge, J., Paterson, D.L. *Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints*. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 391-408.
- Lentino, J.R., Narita, M., Yu, V.L. *New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 3-15.
- Oteo, J., Cuevas, O., Navarro, C., Aracil, B., Campos, J.; Spanish Group of The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). *Trends in antimicrobial resistance in 3469 enterococci isolated from blood (EARSS experience 2001-06, Spain): Increasing ampicillin resistance in Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 1044-1045.
- Sader, H.S., Watters, A.A., Fritsche, T.R., Jones, R.N. *Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005)*. BMC Infect Dis 2007; 7: 29.
- Cuevas, O., Cercenado, E., Bouza, E. y cols. *Molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Spain: A multicentre prevalence study (2002)*. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 250-256.
- Pérez-Trallero, E., García-de-la-Fuente, C., García-Rey, C. y cols. *Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-1972.
- Zinner, S.H. *Overview of antibiotic use and resistance: Setting the stage for tigecycline*. Clin Infect Dis 2005; 41(Suppl. 5): S289-292.
- Pascual, A., Perea, E., Álvarez, M. y cols. *The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection antimicrobial susceptibility program in Spain: A 5-year analysis*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 195-200.
- Romero, E.D., Padilla, T.P., Hernández, A.H. y cols. *Prevalence of clinical isolates of Escherichia coli and Klebsiella spp. producing multiple extended-spectrum beta-lactamases*. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59: 433-437.
- Sánchez-Romero, I., Cercenado, E., Cuevas, O. y cols. *Evolution of the antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa in Spain: Second national study (2003)*. Rev Esp Quimioterap 2007; 20: 222-229.
- Ruiz, M., Martí, S., Fernández-Cuenca, F., Pascual, A., Vila, J. *High prevalence of carbapenem-hydrolysing oxacillinases in epidemiologically related and unrelated Acinetobacter baumannii clinical isolates in Spain*. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 1192-1198.
- Oteo, J., García-Estébanez, C., Migueláñez, S. y cols. *Genotypic diversity of imipenem resistant isolates of Acinetobacter baumannii in Spain*. J Infect 2007; 55: 260-266.
- Snydman, D.R., Jacobus, N.V., McDermott, L.A. y cols. *National survey on the susceptibility of Bacteroides fragilis group: Report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 1649-1655.
- www.fda.gov
- Doan, T.L., Fung, H.B., Mehta, D., Riska, P.F. *Tigecycline: A glycylicycline antimicrobial agent*. Clin Ther 2006; 28: 1079-1106.
- Johnson, B., Bouchillon, S., Stevens, T. y cols. *Determining tigecycline's in vitro activity against multi-drug resistant Enterobacteriaceae from the TEST program-global data*. 45<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Chemotherapy, Washington DC 2005; Abstr. E-332.
- Jones, R.N., Ferraro, M.J., Reller, L.B. y cols. *Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results for Acinetobacter spp*. J Clin Microbiol 2007; 45: 227-230.
- Pankey, G.A. *Tigecycline*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 470-480.
- Livermore, D.M. *Tigecycline: What is it, and where should it be used?* J Antimicrob Chemother 2005; 56: 611-614.
- 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.
- Mikels, S.M., Lenoy, E.B., Allen, W., Compton, S., Weiss, W.J. *Therapeutic efficacy of GAR-936 (GAR), a novel glycylicycline, in murine infection models*. En: 38<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego 1998; Abstr. F-135.
- Petersen, P.J., Bradford, P.A., Weiss, W.J. y cols. *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; 46: 2595-2601.
- 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 glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936)*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 738-744.
- Van Ogtrop, M.L., Andes, D., Stamstad, T.J. y cols. *In vivo pharmacodynamic activities of two glycylicyclines (GAR-936 and WAY 152,288) against various gram-positive and gram-negative bacteria*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 943-949.
- Murphy, T.M., Deitz, J.M., Petersen, P.J., Mikels, S.M., Weiss, W.J. *Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycylicycline, in a rat model of experimental endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3022-3027.
- Yin, L.Y., Lazzarini, L., Li, F., Stevens, C.M., Calhoun, J.H. *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; 55: 995-1002.
- Nannini, E.C., Pai, S.R., Singh, K.V., Murray, B.E. *Activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycylicycline, against Enterococci in the mouse peritonitis model*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 529-532.

34. Lefort, A., Lafaurie, M., Massias, L. y cols. *Activity and diffusion of tigecycline (GAR-936) in experimental enterococcal endocarditis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 216-222.
35. Fang, G.D., Weiss, W.J., Scheld, W.M. *Comparative efficacy of GAR-936 (GAR), a novel glycolcycline alone and in combination with vancomycin against highly penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae (PRSP) experimental meningitis in rabbits*. 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 2000; Abstr. 868.
36. Hoban, D.J., Bouchillon, S.K., Dowzicky, M.J. *Antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase producers and multi-drug-resistant Acinetobacter baumannii throughout the United States and comparative in vitro activity of tigecycline, a new glycolcycline antimicrobial*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 423-428.
37. Onderdonk, A.B., Tzianabos, A. *Assessment of tigecycline (GAR-936) efficacy in a rat model for intra-abdominal sepsis*. Abstracts of 3rd World Congress on Anaerobic Bacteria and Infections. *Anaerobe* 2003; 9: 247-276.
38. Mikels, S.M., Brown, A.S., Breden, L. y cols. *In vivo activities of GAR-936 (GAR), gentamicin (GEN), piperacillin (PIP), alone and in combination in a murine model of Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 1999; Abstr. 414.
39. Moellering, R.C., Eliopoulos, G.M. *Principles of anti-infective therapy*. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett. Principles and practice of infectious diseases*, 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; 242-253.
40. Cha, R., Rybak, M.J. *Influence of protein binding under controlled conditions on the bactericidal activity of daptomycin in an in vitro pharmacodynamic model*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 259-262.
41. Palmer, S.M., Kang, S.L., Cappelletty, D.M., Rybak, M.J. *Bactericidal killing activities of cefepime, ceftazidime, cefotaxime, and ceftriaxone against Staphylococcus aureus and beta-lactamase-producing strains of Enterobacter aerogenes and Klebsiella pneumoniae in an in vitro infection model*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1764-1771.
42. Sevillano, D., Giménez, M.J., Alou, L. y cols. *Effects of human albumin and serum on the in vitro bactericidal activity of cefditoren against penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 156-158.
43. Cafini, F., Aguilar, L., González, N. y cols. *In vitro effect of the presence of human albumin or human serum on the bactericidal activity of daptomycin against strains with the main resistance phenotypes in gram-positives*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1185-1189.
44. Boswell, F.J., Ashby, J.P., Andrews, J.M., Wise, R. *Effect of protein binding on the in vitro activity and pharmacodynamics of faropenem*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 525-532.
45. Meagher, A.K., Ambrose, P.G., Grasela, T.H., Ellis-Grosse, E.J. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline – A new glycolcycline antimicrobial agent*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 165-171.
46. Tombs, N.L. *Tissue distribution of Gar-936, a broad-spectrum antibiotic, in male rats*. 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco 1999; Abstr. 413.
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. Agwuh, K.N., MacGowan, A. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycolcyclines*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 256-265.
49. Bosó-Ribelles, V., Romá-Sánchez, E., Salavert-Lletí, M., Hernández-Martí, V., Poveda-Andrés, J.L. *La tigeciclina, el primer antibiótico de una nueva clase: Las glicilglicinas*. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20: 19-35.
50. Meagher, A.K., Passarell, J.A., Cirincione, B.B. y cols. *Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1939-1945.
51. Passarell, J.A., Meagher, A.K., Liolios, K. y cols. *Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated intra-abdominal infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 204-210.
52. Rodvold, K.A., Gotfried, M.H., Cwik, M., Korth-Bradley, J.M., Dukart, G., Ellis-Grosse, E.J. *Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1221-1229.
53. Reinert, R.R., Low, D.E., Rossi, F., Zhang, X., Watal, C., Dowzicky, M.J. *Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1018-1029.
54. Edelstein, P.H., Weiss, W.J., Edelstein, M.A. *Activities of tigecycline (GAR-936) against Legionella pneumophila in vitro and in guinea pigs with L. pneumophila pneumonia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 533-540.
55. Feterl, M., Govan, B., Engler, C., Norton, R., Ketheesan, N. *Activity of tigecycline in the treatment of acute Burkholderia pseudomallei infection in a murine model*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 460-464.
56. Alou, L., Giménez, M.J., Sevillano, D. y cols. *A pharmacodynamic approach to antimicrobial activity in serum and epithelial lining fluid against in vivo-selected Streptococcus pneumoniae mutants and association with clinical failure in pneumonia*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 349-358.
57. Alou, L., Aguilar, L., Sevillano, D. y cols. *Is there a pharmacodynamic need for the use of continuous versus intermittent infusion with ceftazidime against Pseudomonas aeruginosa? An in vitro pharmacodynamic model*. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 209-213.
58. Insa, R., Cercenado, E., Goyanes, M.J., Morente, A., Bouza, E. *In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of Acinetobacter baumannii and Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 583-585.
59. 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.