



Tigeciclina *versus* vancomycin más aztreonam en el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos: Experiencia en Latinoamérica

M. Isabel Campos B., Daniel Curcio J., Carlos Seas R., Abel Jasovich, Rebeca Northland G., Eduardo Arathoon P., Eduardo Rodríguez N., Evelyn Ellis-Grosse J., Evan Loh, Angel Cooper H., en representación de TGC 300 Study Group

Tigecycline as effective as vancomycin plus aztreonam in the treatment of complicated skin and skin structure infections: Experience in Latin America

Background: Treating complicated skin and skin structure infections (cSSSIs) can be challenging. Tigecycline was compared to vancomycin/aztreonam in patients with cSSSIs in a multinational trial; this article reports on the Latin American (LA) population. **Methods:** Patients were randomly assigned to receive tigecycline or vancomycin/aztreonam. Primary endpoint was clinical cure rate at test-of-cure (TOC). Several secondary endpoints and safety were also assessed. **Results:** A subtotal of 167 LA patients from the multinational trial (N = 573) received ≥ 1 dose of study drug. At TOC, cure rates were similar between tigecycline and vancomycin/aztreonam in the clinically evaluable population. Noninferiority of tigecycline could not be demonstrated (insufficient sample sizes). Tigecycline-treated patients had higher incidences of nausea, vomiting, anorexia; vancomycin/aztreonam-treated patients had higher incidences of pruritus and rash. **Conclusions:** Efficacy results in the LA population were consistent with the multinational study suggesting that tigecycline is noninferior to vancomycin/aztreonam in treating patients with cSSSI.

Key words: Tigecycline, skin-structure infection, safety, efficacy, vancomycin, aztreonam.

Palabras clave: Tigeciclina, infección de estructuras de piel, seguridad, eficacia, vancomicina, aztreonam.

Santiago, Chile, Hospital de Urgencia Asistencia Pública (MICB)
Buenos Aires, Argentina, Sanatorio Güemes (DCI)
Lima, Perú, Hospital Nacional Cayetano Heredia (CSR)
Provincia de Buenos Aires, Argentina, Hospital Carlos Bocalandro (AJ)
Santiago, Chile Hospital de Carabineros (RNG)
Ciudad de Guatemala, Guatemala, Hospital General San Juan de Dios (EAP)
Guadalajara, Jalisco, Méjico, Hospital Civil de Guadalajara (ERN)
Collegetown, Pennsylvania, E.U.A., Wyeth Research (EEGJ, EL, ACH)

Correspondencia a:

M. Isabel Campos B.
camposbarker@gmail.com

*Con posterioridad a efectuarse este estudio, el Dr. Curcio ha asumido como Coordinador de Enfermedades Infecciosas en el Sanatorio San José, Buenos Aires, Argentina.

Instituciones adicionales que participaron en el estudio:
Hospital Roosevelt, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Ciudad de Guatemala, Guatemala;
Hospital de Gastroenterología "Carlos Bonorino Udaondo, Ciudad de Buenos Aires, Argentina;
Hospital Español, Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina;
Sanatorio Parque S.A., Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

Conflictos de interés: Drs. Campos, Seas, Arathoon, y Northland no tienen conflictos de interés en la materia ni potencial al respecto. Drs. Curcio y Noriega son miembros del grupo asesor de Tigeciclina. Dr. Loh y Ms. Cooper son empleados, a tiempo completo, de Wyeth Pharmaceuticals, el fabricante de Tygacil® (tigeciclina inyectable). Al momento de efectuarse estos análisis, el Dr. Ellis-Grosse era empleado, a tiempo completo, de Wyeth Pharmaceuticals; su cargo actual es en Bipharmaceutical Consulting.

Introducción

Aunque la distribución global es variable, las infecciones de piel y tejidos blandos tales como celulitis, abscesos, infecciones de heridas e infecciones de sitio quirúrgico son una causa común de morbilidad a lo largo del mundo^{1,2}. Aquellas infecciones que se diseminan a tejidos blandos más profundos –infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ICPTB)– pueden requerir de hospitalización y/o cirugía así como antimicrobianos administrados por vía intravenosa^{3,4}. No obstante, la emergencia alarmante y la diseminación de resistencia antimicrobiana entre bacterias usualmente causantes de ICPTB ame-

naza la efectividad de la terapia antimicrobiana para muchas infecciones, provocando el fracaso de antimicrobianos supuestamente adecuados, ante la resistencia única o múltiple de los microorganismos causales. La importancia de esta resistencia creciente a antimicrobianos es un hecho reconocido en el mundo^{5,6}. En Latinoamérica (LA), por ejemplo, los porcentajes crecientes de esta resistencia hacen evidente la necesidad de un uso más racional de los agentes antimicrobianos⁷⁻⁹.

Aunque el alza en la resistencia antimicrobiana no se ha acompañado de igual ritmo en el desarrollo de antimicrobianos, tigeciclina representa un promisorio aporte al respecto¹⁰⁻¹². Tigeciclina, el primer agente de



una nueva clase de antibacterianos conocida como glicilciclina, fue desarrollada en particular para eludir los dos principales mecanismos de resistencia a tetraciclinas (protección ribosomal y bomba de eflujo), exhibe un espectro de actividad *in vitro* muy amplio contra una gran variedad de microorganismos, incluyendo cocáceas grampositivas y bacilos gramnegativos (excepto *Pseudomonas* sp) y ciertos patógenos resistentes. Tigeciclina exhibe, además, una potente actividad *in vitro* contra una amplia gama de bacterias comúnmente implicadas en ICPTB, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), *S. aureus* susceptible a meticilina (SAMS), *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacteroides* sp, *Clostridium* sp, *Peptostreptococcus* sp y *Fusobacterium* sp^{13,14}. Ensayos clínicos han demostrado que tigeciclina es efectiva para el tratamiento de pacientes con ICPTB, incluyendo pacientes con SAMR y bacterias gramnegativas productoras de β -lactamasas de espectro expandido (BLEE)¹⁵⁻¹⁷. A la fecha, tigeciclina ha sido aprobada por diversas agencias regulatorias incluyendo la Food and Drug Administration (FDA) de E.U.A. y la European Medicines Agency (EMA), para el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas (IIAC) e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ICPTB). Este estudio se refiere a la efectividad de tigeciclina, comparada con vancomicina más aztreonam (de ahora en adelante: vancomicina/aztreonam), en el tratamiento de pacientes con ICPTB en LA.

Pacientes y Métodos

Diseño del estudio. Se analizó la población de pacientes procedentes de LA, parte de un gran estudio multinacional fase 3, doble ciego, paralelo (N = 573)¹² que estableció la seguridad y eficacia de tigeciclina comparada con la combinación vancomicina/aztreonam para tratar ICPTB. El estudio multinacional fue ejecutado en 89 centros en Norte América, América del Sur (Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Argentina, Chile, Guatemala, México, Perú) y la India¹⁷. Los protocolos fueron revisados y aprobados por un comité institucional o comités de ética independientes en cada centro participante. Se obtuvo de cada paciente, o su representante legal, el consentimiento informado por escrito, antes de iniciar cualquier procedimiento del estudio, según las guías de cada institución. Estos ensayos fueron llevados a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Se asignó, en forma randomizada, a los pacientes (1:1) para recibir tigeciclina con placebo o la combinación de vancomicina/aztreonam por vía intravenosa

(IV) por espacio de 14 días. Los pacientes asignados a tigeciclina recibieron una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas) en una infusión de 250 mL de solución salina fisiológica estéril, a pasar en 60 minutos, y seguida de un placebo consistente en 100 mL de solución salina fisiológica estéril durante otros 60 minutos para mantener el diseño ciego del estudio. A los pacientes asignados a vancomicina/aztreonam se les administró vancomicina 1 gr en 250 mL de solución salina fisiológica estéril en un período de 60 minutos, dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas), seguido de aztreonam 2 gr en 100 mL de solución salina fisiológica estéril durante otros 60 minutos. Las bolsas y sistema de infusión fueron cubiertas para tapar el tono oscuro propio de tigeciclina en solución, manteniendo así el ciego.

Se permitió a los pacientes recibir el tratamiento estándar para toda afección aguda o crónica estable, concomitante. Igualmente, se permitió la irrigación de heridas con agua o solución salina fisiológica estériles, o antisépticos tópicos como sulfadiazina, acetato de mafenida, povidona yodada, clorhexidina, peróxido de hidrógeno, o solución de Dakin. Además, los pacientes podían ser sometidos diariamente a desbridamientos o procedimientos quirúrgicos, cuanto fuere necesario, basado en los estándares de atención de pacientes. No obstante, se prohibió el uso de antibacterianos tópicos, corticoesteroides y cualquier antibacteriano no considerado en el estudio u otros fármacos en investigación.

Criterios de inclusión. Fueron elegibles para participar en el estudio los varones y mujeres ≥ 18 años de edad que requirieran antibioterapia IV durante ≥ 5 días por ICPTB, conocida o sospechada. Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos incluyó infecciones con compromiso profundo de tejidos blandos o que requirieran intervención quirúrgica mayor, incluyendo celulitis extensa, al menos 10 cm de ancho o longitud, o aquellas asociadas con una importante condición mórbida de base (p. ej.: diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, neuropatía periférica o insuficiencia venosa periférica) que complicara la respuesta a tratamiento. Eran elegibles para ser enrolados pacientes que tenían al menos dos de los siguientes signos/síntomas de infección: supuración; fiebre $> 37,8$ °C (100 °F) oral (o equivalente) durante 24 horas antes de ser enrolado; eritema; hinchazón y/o induración; calor local; dolor y/o sensibilidad a la palpación; o recuento leucocitario $> 10,000/\text{mm}^3$.

Criterios de exclusión primarios. Embarazo o lactancia materna, circulación arterial gravemente comprometida pudiendo requerir de amputación, la pre-



sencia de úlcera de pie diabético infectada o úlcera de decúbito por más de una semana, fascitis necrosante o gangrena, infección de piel o tejidos blandos no complicada (p. ej.: absceso simple, folliculitis, lesiones impetiginosas) y osteomielitis contigua al sitio infectado. Se excluyeron también pacientes con sospecha clínica de ectima gangrenoso y aquellos con hipersensibilidad cierta o sospechada a tigeciclina, tetraciclinas, minociclina, vancomicina, aztreonam, o antimicrobianos relacionados, hepatopatía, neutropenia, clearance de creatinina calculado < 30 mL/min, certeza o sospecha de infección concomitante (p. ej.: *P. aeruginosa*, anaerobios) que requirieran tratamiento con (un) agente(s) antimicrobiano(s) adicional(es), y pacientes que hubieren recibido cualquier fármaco en investigación cuatro semanas antes.

Análisis poblacional. Todos los pacientes randomizados constituyeron la población de intención de tratamiento (IT). Aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio conformaron el grupo de IT modificado (ITm), o de seguridad, y aquellos en el grupo ITm que tenían evidencia clínica de ICPTB (cumpliendo los criterios mínimos de enfermedad) constituyeron el grupo de IT clínicamente modificado (ITc-m). Los pacientes en el grupo ITc-m fueron considerados clínicamente evaluables (CE) si no tenían *P. aeruginosa* como único aislado de base, no recibían otros antimicrobianos concomitantes después de la primera dosis de fármaco en el estudio, recibieron terapia con adecuada terapia según el estudio, permanecieron ciegos y tenían una evaluación de curación o fracaso en la visita de test de curación (TC). El grupo de IT microbiológicamente modificado (ITm-m) consistió en pacientes en el grupo ITc-m que tenían ≥ 1 aislado identificado en la base. El grupo microbiológicamente evaluable (ME) incluyó pacientes CE en quienes se identificara ≥ 1 aislado susceptible a ambos medicamentos en estudio en el cultivo basal y que tuviera una respuesta microbiológica en la visita de TC.

Evaluaciones clínicas y microbiológicas. Un investigador ciego al tratamiento evaluó la supuración, fiebre, eritema, hinchazón y/o induración, dolor y/o sensibilidad a la palpación, extensión de la infección (ancho y longitud) y el calor local. La meta primaria a evaluar de eficacia fue respuesta clínica en la visita TC en el grupo CE e ITc-m. La respuesta clínica se clasificó y registró como:

Curación: Resolución de los indicadores clínicos de infección o mejoría de los indicadores clínicos al punto que no fuera necesaria más antibioterapia.

Fracaso: Ausencia de respuesta y necesidad de antibioterapia adicional; o si la recuperación inicial de la infección fue seguida de deterioro antes de la eva-

luación de TC, requiriendo mayor terapia antimicrobiana; o si se requirió de intervención quirúrgica extirpadora, clínicamente inesperada, para el manejo de la infección; o requerimiento de terapia quirúrgica no rutinaria en el sitio original de la infección, más allá de 48 horas después de la primera dosis de fármaco en estudio, como consecuencia de una falta de mejoría, deterioro clínico, o el descubrimiento de una nueva colección purulenta; o muerte causada por la infección tras más de dos días después de la randomización o discontinuación de tratamiento con el fármaco en estudio o muerte relacionada a eventos adversos atribuibles al tratamiento (como la causa primaria); o recibió más de 120% del número esperado de dosis del fármaco en estudio. Un sujeto podría ser declarado como fracaso terapéutico (falta de respuesta al fármaco en estudio) después de haber recibido a menos cuatro dosis (dos días) del medicamento en estudio. Si el sujeto tenía una respuesta clínica o fracaso mientras recibía el fármaco en estudio, la respuesta o fracaso fue remitida a la evaluación del TC.

Indeterminado: Fue la pérdida de seguimiento (no término determinado); o falta de respuesta clínica fue establecida en la evaluación del TC; o muerte antes de dos días (recibió ≤ 4 dosis del fármaco en estudio) desde la randomización del estudio; o falleció como consecuencia de razones no relacionadas a la infección (a juicio del investigador) antes de la evaluación del TC.

Las metas a evaluar (*outcomes*) de eficacia secundaria incluyeron respuesta clínica (curación o fracaso) y respuesta microbiológica en el paciente (erradicación, persistencia, superinfección, indeterminado) y a nivel de aislado (erradicación, persistencia, indeterminado) para pacientes en los grupos ME y ITm-m en la evaluación del TC. Siendo éste un sub-análisis de un estudio más amplio, con menos de la mitad de los pacientes totales e insuficiente poder estadístico, no se analizaron subgrupos.

Se obtuvieron cultivos del sitio primario de infección y fueron enviados a laboratorios locales de microbiología para la identificación primaria de los aislados y evaluación de susceptibilidad a vancomicina/aztreonam por técnicas estándares y a tigeciclina por difusión en disco. Los aislados fueron sub-cultivados y evaluados en su susceptibilidad *in vitro* en un laboratorio central (Covance Central Laboratory Services Inc., Indianapolis, IN) por micro-dilución en caldo para determinar la CIM, y prueba de difusión de Kirby Bauer, según los procedimientos recomendados por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁸. Los puntos de corte provisionales para tigeciclina fueron basados en estudios preclínicos previos, de la siguiente manera: ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ para susceptible, 4 $\mu\text{g/mL}$



para intermedio, y ≥ 8 $\mu\text{g/mL}$ para resistente. Los valores de CIM_{50} y CIM_{90} fueron establecidos para cada fármaco en estudio, para cada aislado, así como para cepas preseleccionadas y conocidas (p. ej.: SAMR y *Enterococcus* resistente a vancomicina).

Evaluaciones de seguridad y tolerabilidad. Las evaluaciones de seguridad contemplaron un examen físico (incluyendo temperatura corporal, frecuencia cardíaca y presión arterial) en forma diaria durante el tratamiento y en la evaluación del TC. Además, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones al inicio del estudio, dentro de dos horas de haber finalizado la dosis matinal del día 3 ó 4, y en la evaluación del TC. En momentos preestablecidos, se evaluaron parámetros de laboratorio clínico (hematología, perfil bioquímico y de coagulación). Se registraron eventos adversos (EAs) y EAs concomitantes al tratamiento (EACTs). Se registraron durante todo el periodo de estudio los EAs que ocurrieron o se agravaron durante el tratamiento. Se midió al inicio del estudio la creatininemia, repitiéndose esta determinación en los días 3, 7, y 14, el último día de terapia, y en la evaluación del TC. No se exigió monitorizar los niveles plasmáticos de van-

comicina. Para aquellos pacientes que requirieron ajuste de dosis de vancomicina, un dispensador ciego, que no participaba directamente en la evaluación de eficacia o seguridad y que no interactuaba con los pacientes, efectuó los ajustes.

Análisis estadístico. Para el grupo de pacientes latinoamericano fue efectuado por el Clinical Biostatistics Department of Wyeth Research (Collegeville, PA) con evaluaciones y métodos similares al ensayo multinacional.

Resultados

De los 573 pacientes que constituían el grupo ITm en el ensayo multinacional, 167 pertenecían a LA; 82 pacientes de este grupo fueron randomizados a recibir tigeciclina mientras que los 85 restantes fueron asignados, en la randomización, para recibir vancomicina/aztreonam (Figura 1). Ciento cincuenta y uno (151) de estos pacientes tenían evidencia clínica de ICPTB (grupo ITc-m). De estos 151 pacientes, 141 fueron clínicamente evaluables (CE), 86 pacientes estaban en el grupo ITm-m, y 76 pacientes (38 con tigeciclina, 38 con

Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes en el sub-grupo de Latinoamérica (grupo ITm)

	Tigeciclina (n = 82)	Vancomicina/aztreonam (n = 85)	Total (n = 167)
Edad, años, promedio (DS)	48,76 (15,31)	46,98 (19,08)	47,85 (17,31)
Sexo n (%)			
Varón	44 (53,7)	49 (57,6)	93 (55,7)
Mujer	38 (46,3)	36 (42,4)	74 (44,3)
Peso, kg, promedio (SD)	76,79 (18,78)	76,61 (20,67)	76,69 (19,71)
Clearance de creatinina promedio, mL/min (SD)	103,18 (45,56)	103,14 (40,06)	103,16 (42,72)
Principal diagnóstico clínico, n (%)			
Úlceras infectadas	3 (3,7)	1 (1,2)	4 (2,4)
Absceso significativo	14 (17,1)	12 (14,1)	26 (15,6)
Infección profunda de tejidos blandos	61 (74,4)	71 (83,5)	132 (79,0)
Otro	4 (4,9)	1 (1,2)	5 (3,0)
Causa de infección, n (%)			
Trauma	19 (23,2)	22 (25,9)	41 (24,6)
Espontáneo	40 (48,8)	40 (47,1)	80 (47,9)
Mordeduras (humanas, insectos, animales)	5 (6,1)	4 (4,7)	9 (5,4)
Cirugía	14 (17,1)	14 (16,5)	28 (16,8)
Inyección	4 (4,9)	4 (4,7)	8 (4,8)
Otros		1 (1,2)	1 (0,6)
Co-morbilidad n (%)			
Diabetes mellitus	25 (30,5)	11 (12,9)	36 (21,6)
Enfermedad vascular periférica	13 (15,9)	8 (9,4)	21 (12,6)

ITm: intención de tratamiento modificada



vancomicina/aztreonam) fueron microbiológicamente evaluables (ME).

Características bio-demográficas y médicas basales. En este sub-análisis, se compararon los pacientes por características demográficas y clínicas y co-morbilidades (Tabla 1). Ambos grupos de tratamiento tenían similares características bio-demográficas, diagnóstico clínico de ICPTB, etiología de la in-

fección, y co-morbilidades. El diagnóstico predominante en ambos grupos de tratamiento fue infección de tejidos blandos profundos (79,0%) seguido de abscesos de mayor cuantía (15,6%).

Eficacia clínica. El resultado observado en el sub-análisis de LA fue comparable para ambos brazos del estudio –tigeciclina y vancomicina/aztreonam– y se asemejó a aquellos resultados obtenidos en el ensayo

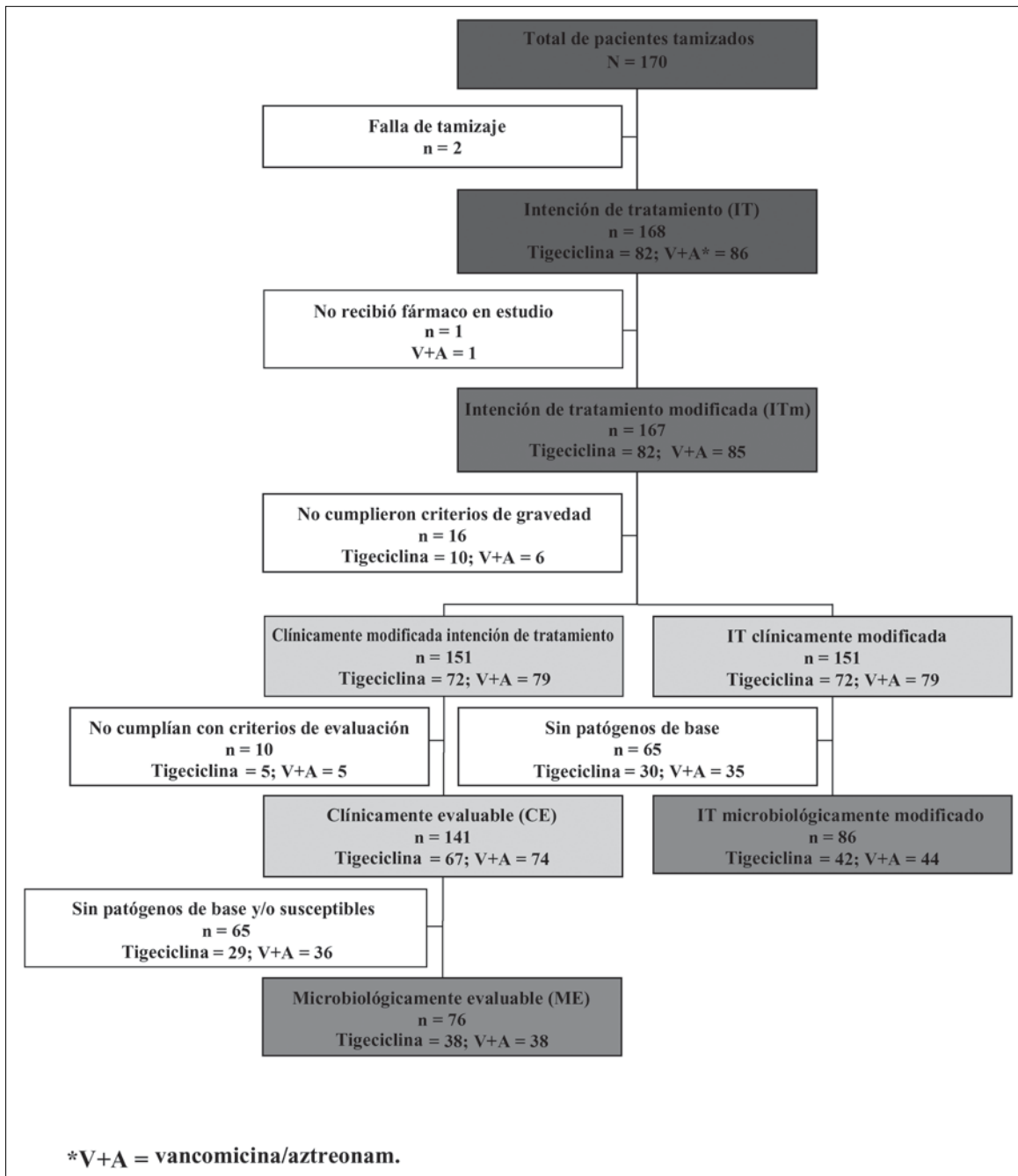


Figura 1. Población en análisis: Experiencia en Latinoamérica.



Tabla 2. Curación clínica (%) en el grupo de Latinoamérica y en el ensayo multinacional (TC)

Grupo CE	Tigeciclina			Vancomicina/aztreonam			% (95% IC para diferencia) (TGC-Van/az)		Test de no-inferioridad p-Value
	n/N*	%	(95% IC)	n/N	%	(95% IC)			
Latino América	59/67	88,1	(77,8- 94,7)	67/74	90,5	(81,5- 96,1)	-2,5	(-14,1- 9,2)	0,0168
Multinacional	165/199	82,9	(77,0- 87,9)	163/198	82,3	(76,3-87,4)	0,6	(-7,4-8,6)	< 0,001

*n/N = Número de pacientes curados/número de pacientes. TC: test de curación; TGC = tigeciclina; Van/az = vancomicina/aztreonam; CE: clínicamente evaluable.

multinacional. La curación clínica en el TC para el grupo CE en el sub-análisis de LA alcanzó a 88,1% para los pacientes tratados con tigeciclina y 90,5% para quienes recibieron vancomicina/aztreonam comparado con 82,9 y 82,3%, respectivamente en el ensayo multinacional (Tabla 2). Se observó similar respuesta clínica del grupo ME cuando se estratificó a los pacientes por número de aislados basales (monomi-

crobianos vs polimicrobianos, Tabla 3). Los porcentajes de curación clínica en el grupo CE fueron comparables también dentro y entre los dos grupos de tratamiento basados en el principal diagnóstico de ICPTB hecho por el investigador (Figura 2). Tigeciclina fue comparable con vancomicina/aztreonam en el subgrupo de pacientes CE con diagnóstico basal de diabetes mellitus y enfermedad vascular periférica. En los pacientes ME con bacteriemia, la respuesta clínica fue 3/4 (75%) para tigeciclina y 5/5 (100%) para vancomicina/aztreonam.

Eficacia microbiológica. En la visita de TC, el porcentaje de erradicación (primariamente presumido, en base a respuesta clínica) por paciente (grupo ME) fue de 84,2% para tigeciclina y 92,1% para vancomicina/aztreonam. La respuesta en ambos grupos de tratamiento fue similar también al estratificar la erradicación por infecciones monomicrobianas vs polimicrobianas (Tabla 3).

El porcentaje de erradicación microbiana en el grupo ME para cepas seleccionadas asociadas con ICPTB fue alta en ambos grupos de tratamiento (Tabla 4). Por ejemplo, la erradicación de *S. aureus* en los pacientes tratados con tigeciclina alcanzó a 90,9% (10/11), y fue de 93,3% (14/15) en los pacientes tratados con vancomicina/aztreonam. Aún más, la erradicación de SAMR y SAMS fue muy similar en ambos grupos de tratamiento; no obstante, el número de infecciones causadas por SAMR fue muy reducido (Tabla 4). Para todos los aislados de *Streptococcus* el porcentaje de erradi-

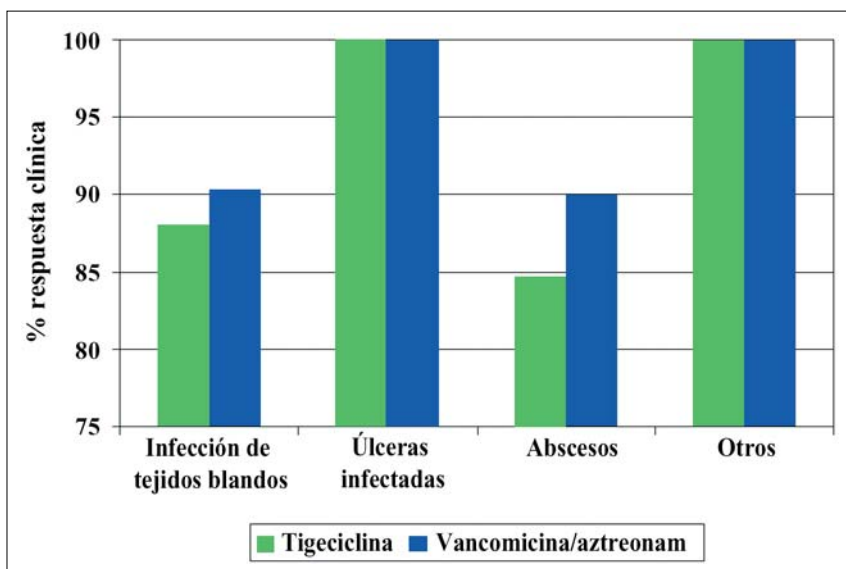


Figura 2. Porcentaje de curación clínica por diagnóstico (TC): CE sub-análisis del grupo de Latinoamérica.

Tabla 3. Respuesta clínica por tipo de infección: sub-análisis en el grupo ME en el sub-grupo de Latinoamérica (TC)

Tipo de infección	Tigeciclina			Vancomicina/aztreonam			% (95% IC para diferencia) (TGC-Van/az)	
	n/N*	%	(95% IC)	n/N	%	(95% IC)		
Monomicrobiana	20/22	90,9	(70,8-98,9)	17/20	85,0	(62,1- 96,8)	5,9	(-18,3-30,9) [†]
Polimicrobiana	12/16	75,0	(47,6-92,7)	16/18	88,9	(65,3- 98,6)	-13,9	(-43,0-16,1) [†]

ME: microbiológicamente evaluable; TC: test de curación; TGC = tigeciclina; Van/az = vancomicina/aztreonam.*n/N = Número de pacientes curados/total de pacientes.† La diferencia ajustada es -1,5 (95% CI -17,5-14,6); p = 0,228.



cación fue de 78,6% (11/14) en el grupo tigeciclina y 100% (11/11) en el grupo vancomicina/aztreonam. Igualmente, la erradicación de *Streptococcus pyogenes* alcanzó a 100% en ambos grupos de tratamiento: tigeciclina (4/4) y vancomicina/aztreonam (4/4) (Tabla 4).

Al igual como sucediera en el ensayo multinacional, no se observó la aparición de una menos susceptibilidad a tigeciclina en el grupo de LA. Aunque el número de aislados disponibles para análisis fuera pequeño, la susceptibilidad *in vitro* a tigeciclina fue consistente con las respuestas clínicas. Los valores de CIM para la monoterapia con tigeciclina fueron uniformemente bajos para los aislados prevalentes en comparación con vancomicina/aztreonam (Tabla 5).

Seguridad y tolerabilidad. Se analizó la seguridad con datos de todo el grupo LA ITm (n = 167). La frecuencia y distribución de eventos adversos fueron similares a los del ensayo multinacional. En el grupo de LA, sin considerar su causa, ocurrieron eventos ad-

versos durante el tratamiento en 76,8% de los pacientes con tigeciclina (63/82) y 77,6% de los tratados con vancomicina/aztreonam (66/85). Sólo una fracción menor de pacientes en el grupo ITm discontinuó el estudio, a raíz de eventos adversos: 6 (7,3%) en el grupo tigeciclina y 5 (5,9%) para los tratados con vancomicina/aztreonam. De manera similar a lo observado en el ensayo multinacional, los pacientes tratados con tigeciclina tuvieron una significativa mayor incidencia de náuseas, vómitos y anorexia, mientras que los tratados con vancomicina/aztreonam tuvieron una significativa mayor incidencia de prurito y rash.

Se presentaron dos muertes atribuidas a un ataque cardíaco en el grupo que recibió tigeciclina en el estudio LA. Ninguna de las muertes fue considerada relacionada a tigeciclina, a juicio de los investigadores. No hubo cambios clínicamente importantes considerando los parámetros de laboratorio basales, signos vitales, o ECGs. Ningún pacientes desarrolló diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Tabla 4. Respuesta microbiológica para los patógenos basales (TC): Sub-análisis del grupo ME de Latinoamérica

Aislado	n/N*	Tigeciclina		Vancomicina/aztreonam		
		%	(95% IC)	n/N	%	(95% IC)
<i>Enterococcus faecalis</i> [†]	3/3	100,0	(29,2 - 100,0)	1/3	33,3	(0,8 - 90,6)
<i>Escherichia coli</i>	2/3	66,7	(9,4 - 99,2)	1/3	33,3	(0,8 - 90,6)
<i>Staphylococcus aureus</i> (todos)	10/11	90,9	(58,7 - 99,8)	14/15	93,3	(68,1 - 99,8)
SAMR	1/1	100,0	(2,5 - 100,0)	3/3	100,0	(29,2 - 100,0)
No-SAMR	9/10	90,0	(55,5 - 99,7)	11/12	91,7	(61,5 - 99,8)
<i>Streptococcus sp</i>	11/14	78,6	(49,2 - 95,3)	11/11	100,0	(71,5 - 100,0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4/4	100,0	(39,8 - 100,0)	4/4	100,0	(39,8 - 100,0)
<i>Streptococcus anginosus</i>	2/3	66,7	(9,4 - 99,2)	1/1	100,0	(2,5 - 100,0)

TC: test de curación; ME: microbiológicamente evaluable; *n/N: Número de pacientes curados/total de pacientes. [†]En este sub-análisis, todas las cepas de *E. faecalis* fueron susceptibles a vancomicina. SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina

Tabla 5. Rangos de CIM, CIM₅₀ y CIM₉₀ para algunos aislados basales en el grupo de Latinoamérica

Aislado	n	Tigeciclina			Vancomicina				Aztreonam			
		CIM Rango	CIM ₅₀	CIM ₉₀	n	CIM Rango	CIM ₅₀	CIM ₉₀	n	CIM Rango	CIM ₅₀	CIM ₉₀
<i>Bacteroides sp</i>	4	0,12-0,50	NA*	NA	4	32,0-64,0	NA	NA				
<i>Enterococcus faecalis</i> [†]	7	0,6-0,25	NA	NA	7	1,00-4,00	NA	NA	7	128,0-128,0	NA	NA
<i>Escherichia coli</i>	7	0,12-1,00	NA	NA	7	128,0-128,0	NA	NA	7	0,12-0,25	NA	NA
<i>Staphylococcus aureus</i> (No-SAMR)	30	0,06-1,00	0,12	0,25	30	0,50-2,00	1,00	1,00	30	128,0-128,0	128,00	128,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (SAMR)	6	0,12-1,0	NA	NA	6	1,00-1,00	NA	NA	6	128,0-128,0	NA	NA
<i>Streptococcus anginosus</i>	4	0,06-0,06	NA	NA	4	0,50-0,50	NA	NA	4	128,0-128,0	NA	NA
<i>Streptococcus pyogenes</i>	8	0,06-0,12	NA	NA	8	0,25-1,00	NA	NA	8	16,0-128,0	NA	NA

CIM: concentración inhibitoria mínima; CIM₅₀: concentración mínima de un antibacteriano que inhibió el crecimiento de 50% de las cepas; CIM₉₀: concentración mínima de un antibacteriano que inhibió el crecimiento de 90% de las cepas. SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. *NA = NA: no aplicable; la CIM₅₀ o CIM₉₀ no fueron calculadas tratándose de menos de 10 cepas. [†]Todos los aislados primarios de *E. faecalis* fueron susceptibles a vancomicina.



Discusión

El incremento en la prevalencia de patógenos resistentes a antibacterianos, que causan de graves infecciones cutáneas, no puede ser ignorado, realidad que necesita de nuevas opciones terapéuticas, tales como tigeciclina con su amplio espectro de actividad^{19,20}. Diversos estudios han demostrado que tigeciclina exhibe una potente actividad antibacteriana *in vitro* contra una variedad de patógenos causantes de ICPTB^{13,14}. Gales y cols, evaluaron la susceptibilidad *in vitro* a tigeciclina de más de 1.300 cepas aisladas en LA, encontrando excelente actividad contra la mayoría de las cocáceas grampositivas y numerosos bacilos gramnegativos (excepto *Pseudomonas* sp)²¹. Estos resultados, unidos al análisis del subgrupo de pacientes estudiados en LA, sugiere que tigeciclina puede representar otra alternativa terapéutica para pacientes en LA con ICPTB.

Los resultados obtenidos en el gran ensayo, multinacional, fase 3 (n = 573) demostraron que tigeciclina (dosis inicial 100-mg, seguida de 50 mg cada 12 horas) fue efectiva para tratar adultos hospitalizados con ICPTB¹⁷. En el sub-análisis de este ensayo en LA (n = 167), la curación clínica de ICPTB en el grupo CE (88,1% para tigeciclina *versus* 90,5% para vancomicina/aztreonam) fue similar al grupo multinacional (82,9 *versus* 82,3%, respectivamente). Tal como en el ensayo multinacional, la eficacia clínica de tigeciclina en el sub-análisis de LA fue similar en pacientes con una variedad de diagnósticos clínicos. También como en la cohorte multinacional, el porcentaje de curación clínica fue similar entre ambos esquemas de tratamiento para pacientes con bacteriemia concomitante, ya fuesen infecciones monomicrobianas o polimicrobianas. La frecuencia de curación clínica en ambos ensayos, el multinacional y el sub-análisis de LA, es consistente con los porcentajes de curación clínica obtenida en otro similar ensayo fase 3 de J. Breedt y cols, que comparó tigeciclina con vancomicina/aztreonam en pacientes con ICPTB.¹⁵ En ese estudio, tigeciclina curó 89,7% de los pacientes con ICPTB en el grupo CE, *versus* un porcentaje de curación clínica de 94,4% en el grupo tratado con vancomicina/aztreonam.

Globalmente, la efectividad de tigeciclina fue consistente entre todos los grupos predefinidos, analizados según diferentes patógenos. Los valores de CIM para tigeciclina en el sub-análisis de LA fueron uniformemente bajos para la mayoría de los aislados de mayor prevalencia, no observándose la aparición de susceptibilidad disminuida a tigeciclina. Estos resultados son muy similares a aquellos obtenidos por Breedt y cols en el otro estudio de fase 3 para evaluar la efectividad de tigeciclina *versus* vancomicina/aztreo-

nam en pacientes con ICPTB¹⁵. Más aún, ningún paciente tratado con tigeciclina desarrolló enfermedad gastrointestinal por *C. difficile* durante el curso del protocolo.

El perfil de reacciones adversas asociadas al fármaco en el grupo de LA fue también similar al observado en el ensayo multinacional¹⁷ y en el estudio de Breedt y cols¹⁵. En estos estudios, tanto tigeciclina como vancomicina/aztreonam fueron bien tolerados, con similar frecuencia de eventos adversos. Los pacientes tratados con tigeciclina tuvieron una significativa mayor incidencia de náuseas, vómitos y anorexia mientras que los que recibieron vancomicina/aztreonam tuvieron una mayor incidencia de prurito y rash. Aunque la incidencia de náuseas y vómitos fue significativamente mayor en el grupo de tigeciclina, su intensidad fue leve a moderada, y la mayoría de los pacientes no discontinuó el tratamiento permaneciendo en el estudio.

Conclusiones

El incremento en el número de especies bacterianas que han adquirido resistencia a antimicrobianos ha afectado la eficacia y uso de la antibioterapia actualmente recomendada para combatir las ICPTB. Tigeciclina es el primer miembro de las gliciliclinas, una nueva clase de antibacterianos de amplio espectro, pronto a ser licenciado para su uso clínico, y es una nueva promisoriosa monoterapia, especialmente cuando requiere de un uso empírico. La experiencia en LA confirma los resultados obtenidos en el ensayo fase 3, multinacional, demostrando que tigeciclina es una opción de monoterapia efectiva y bien tolerada para el tratamiento de paciente con ICPTB, con eficacia comparable al esquema de vancomicina/aztreonam.

Resumen

Introducción: El tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ICPTB) puede representar un desafío. Se comparó la eficacia de tigeciclina *versus* vancomicina/aztreonam en pacientes con ICPTB en un estudio multicéntrico; este artículo se refiere a la experiencia en Latinoamérica (LA). **Método:** Se asignaron, en forma randomizada, los pacientes a dos grupos de tratamiento: tigeciclina o vancomicina/aztreonam. La meta a evaluar (*outcome*) primaria fue la curación clínica, denominada test de curación (TC). Se establecieron, además, metas secundarias y la evaluación de seguridad del fármaco. **Resultados:** Un subtotal de 167 pacientes procedentes de LA, de un estudio multina-



cional que incluyó 573 pacientes, recibieron ≥ 1 dosis del fármaco en estudio. Al TC, los porcentajes de curación fueron similares entre tigeciclina y vancomicina/aztreonam en los pacientes clínicamente evaluables). La no inferioridad de tigeciclina no pudo ser demostrada (tamaño de muestra insuficiente). Los pacientes tratados con tigeciclina tuvieron mayor incidencia de náuseas, vómitos y anorexia; los pacientes que recibieron vancomicina/aztreonam tuvieron mayor incidencia de prurito y rash. **Conclusiones:** Los resultados de eficacia en LA fueron consistentes con el estudio multinacional sugiriendo que tigeciclina no

es inferior a vancomicina/aztreonam en el tratamiento de pacientes con ICPTB.

Agradecimientos. Este estudio y análisis fue financiado por Wyeth Research, Collegeville, PA, USA. Agradecemos a Angela Bridy-Pappas y Dorothy L. Tengler de Wyeth Research por su profesional colaboración en la preparación de esta publicación, a Denise A. Sarkozy por su asesoría estadística y a Jeff Goodrich por su asistencia (colaboración en programación). Quisiéramos agradecer además a Gil Rose, quien era empleado de Wyeth al momento de efectuarse este estudio, por sus contribuciones.

Referencias

- Nichols R L, Florman S. Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. *Clin Infect Dis* 2001; 33 Suppl 2: S84-93.
- Mallick R, Solomon S. Global variations in infection diagnoses, etiology, co-morbidities, and causative microbiology in hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections (CSSSI): evidence from a pooled clinical database. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*, Copenhagen, Denmark. Apr 2-5 2005.
- Stevens D L, Bisno A L, Chambers H F, Everett E D, Dellinger P, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406.
- DiNubile M J, Lipsky B A. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2: ii37-50.
- Jones M E, Karlowsky J A, Draghi D C, Thornsberry C, Sahn D F, Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 406-19.
- Jones R N. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 121-34.
- Gales A C, Jones R N, Pfaller M A, Gordon K A, Sader H S. Two-year assessment of the pathogen frequency and antimicrobial resistance patterns among organisms isolated from skin and soft tissue infections in Latin American hospitals: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-98. *SENTRY Study Group. Int J Infect Dis* 2000; 4: 75-84.
- Sader H S, Jones R N, Silva J B, Group S P. Skin and soft tissue infections in Latin American medical centers: four-year assessment of the pathogen frequency and antimicrobial susceptibility patterns. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 281-8.
- Bantar C, Famiglietti A, Goldberg M. Three-year surveillance study of nosocomial bacterial resistance in Argentina. *The Antimicrobial Committee; and the National Surveillance Program (SIR) Participants Group. Int J Infect Dis* 2000; 4: 85-90.
- Jones C H, Petersen P J. Tigecycline: First class glycylcycline. A new choice for empiric therapy. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2006; 3: 137-44.
- Noskin G A. Tigecycline: A new glycylycycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (5 Suppl): S303-S314.
- Pankey G A. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (3): 470-80.
- Hoban D J, Bouchillon S K, Johnson B M, Johnson J L, Dowzicky M J; Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial Group (TEST Program). *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: 215-27.
- Bradford P, Weaver-Sands D T, Petersen P J. *In vitro* activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials for complicated skin and skin structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S315-32.
- Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz F J, Vaasna T, Ross D P, et al. 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: 4658-66.
- Ellis-Grosse E J, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. 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: S341-53.
- Sacchidanand S, Penn R L, Embil J M, Campos M E, Curcio D, Ellis-Grosse E, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 251-61.
- Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: M100-S15, fifteenth informational supplement. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2005.
- Zinner S H. Overview of antibiotic use and resistance; Setting the stage for tigecycline. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S289-92.
- Spellberg B, Powers J H, Brass E P, Miller L G, Edwards J E, Jr. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1279-86.
- Gales A C, Jones R N, Andrade S S, Pereira A S, Sader H S. *In vitro* activity of tigecycline, a new glycylycycline, tested against 1,326 clinical bacterial strains isolated from Latin America. *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 348-56.