



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-TEDIZOLID/V1/21102015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de tedizolid fosfato (Sivextro®) en el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2015

Las infecciones de la piel y tejidos blandos constituyen una de las infecciones más prevalentes tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad. El espectro clínico de este tipo de infecciones es muy heterogéneo, englobando desde cuadros leves como es el caso de la foliculitis, pasando por dolencias moderadas como la celulitis, hasta procesos graves con afectación sistémica como la fascitis necrotizante o la gangrena de Fournier (1). En general, se clasifican como purulentas o no purulentas y, según su gravedad, en leves, moderadas o graves (2).

Bajo el concepto actual de infección bacteriana aguda de la piel y de sus estructuras [traducción del inglés: Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)], la Food and Drugs Administration (FDA) (3) incorpora, en sus recomendaciones para la evaluación clínica de nuevos antibióticos, todas aquellas infecciones con lesiones de una superficie mínima de 75 cm<sup>2</sup>, que estén incluidas en una de las siguientes categorías: celulitis/erisipelas, infecciones de heridas y abscesos cutáneos mayores. La guía de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para la evaluación de antibióticos en infecciones de piel y tejidos blandos (4,5), recomienda, además, para la evaluación de la gravedad de la infección, la presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso.

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en las ABSSSI son bacterias Gram-positivas. Si bien la etiología predominante varía según el tipo de infección y su localización, en los estudios realizados en ABSSSI predominan los aislamientos de *Staphylococcus aureus* (6,7). Estos mismos estudios ponen de manifiesto que el porcentaje de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) se sitúa entre el 28 y el 43,1%. Es conocido que la prevalencia de SARM varía considerablemente entre países, y dentro de éstos, entre diferentes áreas geográficas. En Europa se han descrito prevalencias de SARM en infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos situadas entre el 10,2 y el 22,8% (8) mientras que en EEUU pueden alcanzar el 50% (9). En España, la prevalencia de SARM en aislamientos de *S. aureus* de muestras invasivas resultó del 23,4% en 2013 (10). Por otro lado, la prevalencia de SARM en infecciones adquiridas en la comunidad ha aumentado significativamente en España entre 2004 y 2012, situándose en un 8,8% en este último año (11).

Además de *S. aureus*, los estreptococos, especialmente *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico del grupo A) es otro de los microorganismos habitualmente implicado en ABSSSI. Al contrario que en el caso de *S. aureus*, la relevancia clínica y terapéutica de *S. pyogenes* radica más en su virulencia que en su resistencia a antimicrobianos, pues hoy en día son uniformemente sensibles a penicilina y otros beta-lactámicos.

El tratamiento de las ABSSSI requiere un abordaje multidisciplinar que incluye tratamiento antibiótico y, en los casos en los que sea necesario, cirugía. El tratamiento antimicrobiano, muy heterogéneo y habitualmente empírico, está condicionado por los microorganismos que colonizan el área afectada, el lugar de

adquisición de la infección (hospitalaria o comunitaria), la presentación clínica, los factores de riesgo, la administración previa de antibióticos y la epidemiología local de las resistencias a antimicrobianos (12).

Aunque no hay un consenso generalizado sobre la terapia empírica para este tipo de infección, sí parece reconocido que uno de los tratamientos más adecuados, en los casos en los que no se sospecha la implicación de SARM, son los antibióticos pertenecientes a la familia de los beta-lactámicos (8). Por otro lado, en la guía de consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (guía IDSA) (2), las opciones terapéuticas están basadas fundamentalmente en la presencia de exudado purulento y en la gravedad de las mismas. De esta manera, la guía IDSA, recomienda el uso de vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancina (en Europa sólo indicado para el tratamiento de neumonía nosocomial, incluyendo la neumonía asociada a ventilación mecánica) o ceftarolina en el tratamiento empírico de las infecciones purulentas o no purulentas graves de la piel y tejidos blandos (2).

Teniendo en cuenta el contexto epidemiológico actual, con el aumento de la prevalencia de infecciones por SARM (13), la aparición de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a glicopéptidos (14), y la emergencia de nuevos mecanismos de resistencia a oxazolidinonas (15), esta última situación como consecuencia del uso poco restrictivo de linezolid (16,17), se hace necesaria la aparición de nuevos antibióticos con mayor actividad frente a microorganismos Gram-positivos multiresistentes que puedan ser útiles en el manejo terapéutico actual de las ABSSSI (18).

## TEDIZOLID FOSFATO (SIVEXTRO®)

Tedizolid fosfato ha sido autorizado para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos de la piel (ABSSSI) en adultos (19).

Se presenta como comprimidos recubiertos y como polvo estéril liofilizado para administración en solución para infusión intravenosa. Ambas presentaciones contienen 200 mg de tedizolid fosfato como sustancia activa.

La posología recomendada es de 200 mg en dosis única diaria durante 6 días.

### Farmacología

Tedizolid fosfato es un nuevo antibiótico perteneciente al grupo de las oxazolidinonas. Es un pro-fármaco inactivo, que es convertido in vivo por acción de fosfatasas séricas en tedizolid, que representa la parte microbiológicamente activa del antibiótico.

### Farmacodinamia

El mecanismo de acción antibacteriano de tedizolid es, al igual que el de otras oxazolidinonas (linezolid), la inhibición de la síntesis proteica bacteriana por unión específica al ARNr 23S de la subunidad ribosomal 50S, interfiriendo así, en la formación del complejo de iniciación 70S e impidiendo el proceso de traducción durante la primera fase de la síntesis proteica (20,21).

El espectro de actividad es similar al linezolid, aunque, en general, tedizolid ha demostrado tener una mayor actividad frente a todas las especies de *Staphylococcus spp.* incluido SARM, *Enterococcus spp.* incluido VRE (Enterococo resistente a vancomicina), y *Streptococcus spp.* investigadas (22).

Aunque la frecuencia espontánea de resistencias a las oxazolidinonas es relativamente baja, cada vez son más frecuentes las cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid por mutaciones en el gen que codifica la subunidad 23S, diana de acción del antibiótico

(23). Recientemente se ha descrito otro mecanismo de resistencia a linezolid, de escasa incidencia, mediado por el plásmido *cfr* que codifica una metiltransferasa que induce cambios postranscripcionales en la diana del antibiótico (14). La actividad de tedizolid se ve afectada en los aislamientos de *S. aureus* con el primer mecanismo de resistencia, pero mantiene su actividad en las cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid mediada por el plásmido *cfr* (22).

#### Farmacocinética

Tedizolid fosfato administrado por vía parenteral se convierte rápidamente (semivida alrededor de 10 minutos) en tedizolid mediante la intervención de las fosfatasa plasmáticas. Tedizolid fosfato administrado por vía oral se incorpora a la circulación prácticamente ya sólo como tedizolid debido a las fosfatasa tisulares (primer paso intestinal y hepático). Por ello los datos farmacocinéticos se refieren directamente a tedizolid.

La biodisponibilidad oral de tedizolid es superior al 90% y su vida media de eliminación es de 12 horas aproximadamente.

Estudios poblacionales en voluntarios sanos y pacientes, en EC fase 3, demuestran una C máx de 2,2 a 3 mcg/ml tanto tras administración oral como intravenosa, con unos valores de AUC entre 25,6 (8,5) y 29,2 (6,2) mcg·h/ml. La t máx, tras administración oral en ayunas, es de 3 horas.

En sangre, tedizolid se encuentra unido a proteínas en un 70-90%. Penetra bien en líquido intersticial de tejido adiposo y músculo esquelético donde alcanza concentraciones similares a la concentración plasmática de fármaco libre. Además tedizolid alcanza concentraciones elevadas en tejido epitelial pulmonar y macrófagos alveolares.

En el hígado, sin intervención del sistema enzimático P450, el tedizolid es modificado por diferentes sulfotransferasas que originan una forma sulfatada, farmacológicamente inactiva, que posteriormente se elimina por heces (81%) y orina (18%). Sólo un 3% aproximadamente, del tedizolid administrado, se elimina en forma activa.

En cuanto a las posibles interacciones con otros medicamentos, es conocido el efecto inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) y el efecto potenciador serotoninérgico de las oxazolidinonas (24).

#### Eficacia

La eficacia de tedizolid fosfato ha sido evaluada para la indicación autorizada (ABSSSI) en adultos en dos estudios pivotaes de fase III: TR701-112 (ESTABLISH-1) y TR701-113 (ESTABLISH-2).

##### Estudio TR701-112 (ESTABLISH-1) (25,26):

Se trata de un estudio en fase III, doble ciego, con doble enmascaramiento, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad, en el que se comparó la eficacia y seguridad de tedizolid fosfato (200 mg por vía oral en dosis única diaria durante 6 días) con linezolid (600 mg por vía oral cada 12 horas durante 10 días) en ABSSSI en adultos.

Los pacientes se estratificaron por la presencia o ausencia de fiebre en el momento basal, por la localización geográfica del centro (Norte América, Latinoamérica o Europa) y según el tipo de ABSSSI [celulitis/ erisipelas, absceso cutáneo mayor (máximo un 30% de toda la población de estudio) o heridas].

Los criterios de inclusión fueron pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico de infección bacteriana aguda de piel y sus estructuras (ABSSSI) con sospecha o documentación de estar causada por microorganismos Gram-positivos y cuyas lesiones cumplían los siguientes requisitos: celulitis/ erisipelas, absceso cutáneo mayor o infecciones de heridas con una lesión mínima de 75cm<sup>2</sup> y al menos

un signo de infección regional o sistémica (linfadenopatía, fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ,  $\geq 10\%$  de neutrófilos inmaduros o contaje anormal de leucocitos en sangre periférica).

Se excluyeron del estudio pacientes con tratamiento antibiótico previo (96 h antes de la primera dosis del estudio) con actividad frente a Gram-positivos; con infección en la misma zona y fracaso al tratamiento anterior; pacientes con ABSSSI no complicada o asociada con catéter vascular, tromboflebitis o cirugía que no fuera limpia. También se excluyeron pacientes con quemaduras, úlceras de pie diabético y complicaciones locales como osteo-articulares o infecciones necrotizantes.

La variable primaria y co-primaria utilizadas para evaluar la eficacia de tedizolid fosfato por la EMA fueron la curación clínica en la visita realizada a los 7-14 días tras finalizar el tratamiento en la población por intención de tratar (ITT) y clínicamente evaluable (CE), respectivamente. Se definió como curación clínica la presencia de las siguientes situaciones (25):

- Resolución o casi resolución de los signos y síntomas específicos de la infección.
- Ausencia o casi resolución de signos de infección sistémica presente al inicio.
- Ausencia de nuevos signos, síntomas o complicaciones atribuidas a la infección.

Entre las variables secundarias se encontraban:

- Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días de finalizar el tratamiento) en la población por intención de tratar o en la población clínicamente evaluable.
- Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población por intención de tratar o en la población clínicamente evaluable.
- Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población por intención de tratar.

La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC-95%) fuera mayor del -10%, en cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (4).

En total fueron incluidos 667 pacientes, el 90% de los cuales finalizó el estudio. Entre ellos, 332 pacientes recibieron tedizolid fosfato y 335 linezolid. En el análisis de la población clínicamente evaluable para la variable curación clínica en la visita tras fin de tratamiento se incluyeron 559 pacientes (83,8%).

Las características basales estuvieron bien balanceadas. El 19% de los pacientes incluidos en el brazo de tedizolid fosfato y el 12,8% en el brazo de linezolid cumplían los requisitos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (al menos dos signos de infección sistémica).

Se identificó el microorganismo causal de la infección en el 63% de los pacientes en el grupo de tedizolid y en 62,4% en el de linezolid. El microorganismo más frecuentemente aislado en el estudio fue *S. aureus* (81,8% vs 83,7%) de los cuales el 42,1% y 43,1% en el brazo de tedizolid y de linezolid respectivamente, correspondieron a SARM.

Los principales resultados de eficacia se exponen en la Tabla 1.

El análisis de las variables principales en este ensayo clínico demostró la no inferioridad de tedizolid fosfato frente a linezolid en ambas poblaciones de análisis (ITT y CE).

##### Estudio TR701-113 (ESTABLISH-2) (25, 27):

Se trata de un estudio en fase III, doble ciego, con doble enmascaramiento, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad, en el que se compara la eficacia y seguridad de tedizolid fosfato (administrado en dosis única diaria de

200 mg por vía i.v., con posibilidad de cambio a vía oral durante 6 días) con linezolid (600 mg por vía IV, con posibilidad de cambio a vía oral cada 12 horas durante 10 días) en infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras.

**Tabla 1. Resumen de la eficacia de tedizolid fosfato en el estudio ESTABLISH-1.**

	Tedizolid fosfato	Linezolid	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días tras finalizar tratamiento) en la población por ITT, n/N (%).	284/332 (85,5)	288/335 (86)	- 0,5 (- 5,8 a 4,9)
Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días tras finalizar tratamiento) en la población CE, n/N (%).	264/279 (94,6)	267/280 (95,4)	- 0,8 (- 4,6 a 3,0)
<b>Variables secundarias</b>			
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	179/209 (85,6)	181/209 (86,6)	- 1 (- 7,6 a 6,0)
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población CE, n/N (%).	164/171 (95,9)	169/171 (98,8)	- 2,9 (- 6,7 a 1,3)
Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	230/332 (69,3)	241/335 (71,9)	-2,6 (-9,6 a 4,2)
Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población CE, n/N (%).	219/273 (80,2)	232/286 (81,1)	-0,9 (-7,7 a 5,4)
Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población por ITT, n/N (%).	264/332 (79,5)	266/335 (79,4)	0,1 (- 6,1 a 6,2)

n: número de pacientes, N: población total, ITT: población por intención de tratar, CE: clínicamente evaluable, IC: intervalo de confianza.

Los pacientes fueron estratificados en función de la localización geográfica y según el tipo de ABSSSI.

Se incluyeron pacientes  $\geq 12$  años, el resto de los criterios de inclusión fueron los mismos que los usados para el ensayo ESTABLISH-1. Los criterios de exclusión fueron similares a los del estudio ESTABLISH-1, aunque en este caso también se excluyeron pacientes con infección asociada a prótesis, úlceras cutáneas crónicas, bacteriemia conocida al inicio, sepsis, infecciones oportunistas, insuficiencia renal o hepática grave.

Las variables primarias y secundarias utilizadas para evaluar la eficacia clínica de tedizolid fosfato por la EMA fueron las mismas que en ESTABLISH-1 y se exigió el mismo criterio para determinar la no inferioridad.

En total, fueron aleatorizados 666 pacientes, el 92,9% de estos finalizó el estudio. 332 pacientes recibieron tedizolid y 334 linezolid. En el análisis de la población clínicamente evaluable para la variable curación clínica en la visita tras fin de tratamiento se incluyeron 537 pacientes (80,6%).

Las características basales estuvieron bien balanceadas. El 30,1% de los pacientes incluidos en el brazo de tedizolid fosfato y el 25,4% en el brazo de linezolid cumplían los requisitos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (al menos dos signos de infección sistémica).

Se identificó el microorganismo causal de la infección en el 59,3% de los pacientes del grupo de tedizolid y en el 60,5% en el de linezolid. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *S. aureus* (80,2% vs 82,7%) de los cuales el 26,9% y 27,7% en el brazo de tedizolid y de linezolid respectivamente, correspondieron a SARM.

La mayoría de los pacientes recibieron solamente una única dosis de tedizolid fosfato por vía i.v. y dos dosis de linezolid (un único día de tratamiento i.v. en ambos brazos), por lo que la eficacia de tedizolid se puede considerar prácticamente basada en la administración oral del antibiótico.

Los principales resultados de eficacia se exponen en la Tabla 2.

El análisis de las variables principales en este ensayo clínico demuestra la no inferioridad de tedizolid fosfato frente a linezolid en ambas poblaciones de análisis (ITT y CE).

**Tabla 2. Resumen de la eficacia de tedizolid fosfato en el estudio ESTABLISH-2.**

	Tedizolid fosfato	Linezolid	Diferencia absoluta (IC 95%)
<b>Variable principal</b>			
Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días tras finalizar tratamiento) en la población por ITT, n/N (%).	292/332 (88)	293/334 (87,7)	0,3 (-4,8 a 5,1)
Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días tras finalizar tratamiento) en la población CE, n/N (%).	268/290 (92,4)	269/280 (96,1)	-3,7 (8,0 a 0,0)
<b>Variables secundarias</b>			
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	173/197 (87,8)	179/202 (88,6)	-0,8 (7,4 a 5,5)
Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población CE, n/N (%).	159/171 (93)	163/168 (97)	-4 (9,7 a 0,4)
Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	304/332 (92)	301/334 (90)	1,4 (-3,0 a 5,9)
Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población CE, n/N (%).	272/304 (90)	280/299 (94)	-4,1 (-8,8 a 0,3)
Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población por ITT, n/N (%).	283/332 (85)	276/334 (83)	2,6 (-3,0 a 8,2)

n: número de pacientes, N: población total, ITT: población por intención de tratar, CE: clínicamente evaluable, IC: intervalo de confianza.

## Seguridad

Un total de 1.488 pacientes han sido expuestos al menos a una dosis de tedizolid incluyendo ambas vías de administración y 612 al menos a 5 dosis (25). La mayoría de pacientes fueron solo tratados con tedizolid oral. La administración de al menos una dosis IV se produjo en 331 pacientes, pero solo 67 recibieron 5-6 dosis IV en los estudios en fase III.

Cumpliendo los requisitos de la EMA, el perfil de seguridad de tedizolid fosfato ha sido evaluado de forma separada según la forma de administración del mismo. Así, se presentan datos separados según administración oral o administración IV con o sin cambio a vía oral. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento entre las diferentes vías de administración del antibiótico.

Los eventos adversos más frecuentes durante el tratamiento con tedizolid fosfato en los estudios de fase III fueron: náuseas (8,2%), dolor de cabeza (6,2%), absceso secundario (5,3%), diarrea (3,9%), vómitos (2,9%) y celulitis (2,6%). Los síntomas fueron leves o moderados en la mayoría de los casos. A este respecto, la incidencia global de eventos gastrointestinales resultó menor en el grupo de tedizolid fosfato (16%) comparado con el grupo de linezolid (23%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (28).



Para los estudios de fase II y III, se produjeron un total de 2 muertes (0,2%) en pacientes tratados con tedizolid fosfato y 1 muerte (0,2%) en el grupo en tratamiento con linezolid. Ninguna muerte fue relacionada con el tratamiento. La incidencia global de eventos adversos graves fue baja (aproximadamente 2%) y similar entre los sujetos expuestos a uno u otro fármaco.

Por otra parte, es conocido que las oxazolidinonas, al inhibir la síntesis proteica se pueden asociar a eventos adversos, relacionados con la inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales, como mielosupresión, neuropatías periféricas y ópticas o acidosis láctica (20, 22, 25). De ahí, que se incluyan advertencias sobre estos eventos en la ficha técnica de tedizolid fosfato.

La incidencia de recuentos sustancialmente alterados de neutrófilos (0,5% vs. 0,6%) y de hemoglobina (2,8% vs. 3,5%) detectados en los estudios de fase III son muy similares entre los grupos que recibían tratamiento con tedizolid fosfato y linezolid, respectivamente. En cuanto a los recuentos alterados de de plaquetas, tedizolid fosfato mostró una incidencia significativamente menor en comparación con linezolid (2,1% vs. 4,5%). Estos eventos adversos se resolvieron espontáneamente una vez finalizado el tratamiento.

Para evaluar la posibilidad del hallazgo de neuropatías ópticas o periféricas observadas en otros estudios en el caso de linezolid tras 21 días de exposición al antibiótico, se llevaron a cabo dos estudios en fase I en un grupo de 72 voluntarios sanos (25). En ellos se examinaron los posibles efectos de tedizolid administrado en una única dosis de 200 mg durante 10 días. En estos estudios no se detectó ninguna anomalía referente al citado efecto en ningún sujeto.

En ninguno de los ensayos fase III se produjeron casos de acidosis láctica.

## DISCUSIÓN

Las infecciones complicadas de la piel y sus estructuras representan un amplio rango de enfermedades, que van desde aquellas infecciones graves en pacientes previamente sanos, hasta infecciones de menor gravedad en pacientes con comorbilidad subyacente (8). Debido a esta heterogeneidad, y para poder abordar la evaluación clínica de nuevos antibióticos para este tipo de infección, tanto la FDA como la EMA han estandarizado los criterios de definición de la ABSSSI y han establecido parámetros clínicos para centrarnos en aquellas situaciones en las que el efecto de los antibióticos pueda relacionarse de una forma directa con el curso clínico de la enfermedad. En ambos estudios pivotaes, los pacientes se incluyen de acuerdo con dichos parámetros clínicos.

La estructura química de tedizolid fosfato, y específicamente la de los anillos C y D aporta una mayor actividad antibacteriana in vitro frente al linezolid, y le permite la unión a regiones más conservadas de la diana de actuación (21). Esto no revierte en una mayor eficacia clínica, si bien junto a sus peculiaridades farmacocinéticas, permite su administración en una única dosis diaria de 200 mg por vía oral con una duración del tratamiento menor (6 días) respecto a linezolid (10 días).

Sin embargo, y aunque la guía IDSA, recomienda pautas de tratamiento de 5 días en casos de celulitis/erisipelas con evolución favorable, los estudios ESTABLISH-1 y ESTABLISH-2, en los que las celulitis/erisipelas han sido las infecciones mayoritarias (en torno al 41% y 50%, respectivamente) linezolid se ha pautado durante 10 días tal como se indica en la ficha técnica del antibiótico.

Hay que tener en cuenta, que en la práctica clínica habitual la duración del tratamiento antibiótico puede variar del recomendado en la ficha técnica en función del microorganismo aislado, la

gravedad y estado inmunitario y co-morbilidades del paciente, y de la evolución clínica del mismo.

Aunque se ha demostrado el mantenimiento de la actividad de tedizolid en cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid mediadas por el plásmido *cfr*, la baja prevalencia de este tipo de mecanismo de resistencia hace que, hoy en día, esta situación no signifique ninguna ventaja terapéutica. El hecho de poder ser transferible de forma horizontal, con las consiguientes implicaciones epidemiológicas que conlleva, hace de este mecanismo de resistencia un potencial factor a vigilar en los próximos años (14). Excepto para este caso concreto, el espectro de actividad de tedizolid fosfato es similar al de linezolid y al de otros antibióticos aprobados por la EMA para el tratamiento de las ABSSSI (vancomicina, teicoplanina, tigeciclina, daptomicina, ceftarolina y dalbavancina). Por otro lado hay que advertir sobre la potencial resistencia cruzada entre linezolid y tedizolid en el mecanismo de resistencia mediado a través de mutaciones en los genes cromosómicos que codifican el gen ARNr 23S, que es, hoy en día, el principal mecanismo de resistencia a las oxazolidinonas (29).

La EMA recomienda como variable principal para evaluar la eficacia de un antibiótico el resultado clínico documentado en la visita de curación, realizada entre los días 7-14 después de finalizar el tratamiento (4,5). Tanto en ESTABLISH-1 como en ESTABLISH-2 se tuvo en cuenta esta variable para evaluar la eficacia clínica de tedizolid fosfato.

Los dos estudios pivotaes pusieron de manifiesto la eficacia de tedizolid fosfato en términos de no-inferioridad respecto al comparador (linezolid) (25, 26, 27). En el estudio ESTABLISH-2 se planteaba el inicio del tratamiento por vía intravenosa con posible cambio a vía oral. Aunque, la mayoría de pacientes recibieron más dosis orales que parenterales, la elevada biodisponibilidad oral del tedizolid fosfato y linezolid hace que los resultados de eficacia sean extrapolables a un régimen de dosificación parenteral.

En ambos estudios clínicos el número de infecciones de carácter grave resultó baja, ya que entre los criterios de inclusión no resultaba obligatoria la presencia de signos de infección sistémica. También el número de pacientes con bacteriemia resultó bajo en ambos estudios, por lo que la experiencia, en términos de eficacia en esta situación clínica es limitada.

Ninguno de los dos estudios pivotaes incluyó pacientes neutropénicos (<1000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>), por lo se desconoce la eficacia de tedizolid para el tratamiento de ABSSSI en este grupo de pacientes.

La prevalencia de infección por SARM, especialmente en el ESTABLISH-2 (26,9% y 27,7% en el brazo de tedizolid y de linezolid respectivamente), así como el bajo número de infecciones graves en ambos estudios, podría cuestionar la elección del comparador (linezolid), al considerarse los antibióticos beta-lactámicos de elección en las ABSSSI causadas por *S. aureus* sensible a meticilina. No obstante, y dado que ambos estudios se llevaron a cabo en zonas de alta prevalencia SARM, podemos considerar la elección del comparador aceptable.

Es importante señalar que los ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia de nuevos antibióticos para esta indicación terapéutica (ABSSSI) se deben ceñir a los criterios estandarizados de definición de enfermedad incluidos en la misma y, por tanto, cualquier uso en la práctica clínica del antibiótico fuera de este contexto no estaría avalada por los datos de eficacia clínica evaluados en este documento.

En general, el perfil de seguridad de tedizolid resultó similar al de linezolid en ambos estudios pivotaes a la dosis y duración de tratamiento ensayadas, aunque tedizolid fosfato mostró una menor incidencia de efectos gastrointestinales y recuentos bajos de plaquetas. En ninguna de las ramas de ambos estudios clínicos se

evidenciaron los efectos adversos graves que se han relacionado con linezolid como mielosupresión, neuropatía periférica y óptica o acidosis láctica cuando se administra en pautas de tratamientos de larga duración. Habría que considerar que la duración del tratamiento en estos estudios no fue lo suficientemente prolongada como para observar este tipo de efectos.

Respecto a las interacciones farmacológicas, aunque tedizolid fosfato ha demostrado ser un inhibidor reversible de la MAO *in vitro*, algunos estudios en voluntarios sanos no han mostrado esta interacción, aunque los datos son todavía muy limitados para poder sostener esta evidencia (24). Con respecto al potencial efecto serotoninérgico de tedizolid fosfato, no hay experiencia en los ensayos clínicos sobre el mismo, por lo que éste efecto no ha sido evaluado. Por ello, hay que señalar que se han añadido advertencias sobre ambas interacciones en la ficha técnica de tedizolid fosfato.

Por otro lado, con la difusión y puesta en marcha de programas de optimización de uso de antibióticos, se han generado discusiones sobre diferentes estrategias en el manejo terapéutico de este tipo de infección. En este contexto, la utilización de pautas de tratamiento parenteral inicial, continuadas con pautas de administración oral hasta el final de tratamiento o la reciente introducción de la dalbavancina con pautas de tratamiento parenteral de dos únicas dosis espaciadas 7 días (30-31) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la ABSSSI, facilitando el manejo extrahospitalario del paciente.

Los programas de uso apropiado de antibióticos, promovidos desde el Plan Nacional de Resistencias a Antibióticos, deben, en base a información objetiva, establecer sistemas de vigilancia y control sobre los nuevos antibióticos introducidos en la terapéutica con la finalidad de optimizar su uso tanto en el ámbito hospitalario como comunitario.

## CONCLUSIÓN

Tedizolid fosfato (200 mg/ 24 h/ 6 días) administrado tanto en tratamiento oral completo como por vía parenteral con posibilidad de cambio a vía oral a las mismas dosis, ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, frente a linezolid (600 mg/ 12 h/ 10 días) vía oral o con inicio de tratamiento parenteral con posibilidad de cambio a terapia oral.

El perfil de seguridad de tedizolid fosfato ha resultado, en los diferentes ensayos clínicos, aceptable y similar al comparador (linezolid), sin embargo, se desconoce su perfil de seguridad en tratamientos más prolongados a los ensayados.

En aquellos casos de infección bacteriana aguda de la piel y sus estructuras en los que haya una alta sospecha clínica o una alta prevalencia local de infección por SARM en adultos, tedizolid fosfato constituye una alternativa terapéutica válida al tratamiento actual con linezolid y otros antibióticos comercializados para ABSSSI (vancomicina, teicoplanina, daptomicina, tigeciclina, dalbavancina y ceftarolina).

En aquellas situaciones en las que, tras un período de hospitalización, se contemple el manejo extrahospitalario de la infección, tedizolid fosfato constituye una alternativa a la terapia secuencial con linezolid oral y a la terapia en dos dosis parenterales espaciadas 7 días con dalbavancina.

La eficacia de tedizolid fosfato no ha sido estudiada en pacientes graves con sepsis o bacteriemia, ni en pacientes neutropénicos, por lo que en estas situaciones clínicas su eficacia es desconocida.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas en los subgrupos estudiados, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Burillo A, Moreno A, Salas C. Diagnóstico microbiológico de las infecciones de piel y tejidos blandos. 2006. Procedimientos en microbiología clínica nº 22. Editores: Cercenado E, Cantón R. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
2. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2014; 59: 147-159.
3. FDA Guideline ABSSSI 2013. Available at : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071185.pdf> . Accessed October 20, 2014.
4. EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003417.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf) Accessed January 15, 2012.
5. EMA Addendum to guideline on the evaluation of medical products indicated for treatment of bacterial infections. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500153953.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500153953.pdf) Accessed May 01, 2014.
6. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. N Engl J Med 2014; 370:2169-79.
7. Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR and Childs LM. Tedizolid: A new oxazolidinone antimicrobial. Am J Health-Syst Pharm 2014;71:621-633.
8. Garau J, Ostermann H, Medina J, Avila M, McBride K, Blasi F. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. Clin Microbiol Infect 2013; 19(9):E377-E385.
9. Zervos MJ, Freeman K, Vo L, et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. J Clin Microbiol. 2012; 50(2):238-45.
10. Equipo EARS-Net España ECDC: Memoria anual de EARS-Net en España (2013). Available at: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx).
11. Vindel A, Trincado P, Cuevas O, Ballesteros C, Bouza E, Cercenado E. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Spain: 2004-12. J Antimicrob Chemother. 2014;69:2913-2919.
12. Porras Leal L, Sáenz Gutiérrez A, Calderón Jiménez P, Gijón Rodríguez J. Protocolos SEMI infección de piel y partes blandas capítulo 5, 2009.
13. Stefani S, Chung DR, Lindsay JA, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): global epidemiology and



- harmonisation of typing methods. *Int J antimicrobial agents* 2012; 39:273-82.
14. Soriano A, Marco F, Martínez JA et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:193-200.
  15. Morales G, Picazo JJ, Baos E et al. Resistance to linezolid is mediated by the CFR gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Inf Dis*. 2010; 50(6):821-825.
  16. Lozano C, Aspiroz C, Gomez-Sanz E, Tirado G, Fortuno B, Zarazaga M, et al. Caracterización de cepas de *Staphylococcus epidermidis* y *S. haemolyticus* resistentes a metilina y linezolid en un hospital español. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:136-41.
  17. Sánchez-García M, de la Torre-Ramos MA. Resistencia al linezolid: ¿una curiosidad de laboratorio o un problema clínico relevante?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(3):127-29.
  18. Pollack, C. V., Amin, A., Ford, W. T., Finley, R., Kaye, K. S., Nguyen, H. H., Rybak, M. J., Talan, D. Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI): Practice Guidelines for Management and Care Transitions in the Emergency Department and Hospital. *J Emerg Med*. 2015 Jan 22.
  19. European Medicines Agency. Authorisation details. Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002846/human\\_med\\_001856.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002846/human_med_001856.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
  20. Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR, et al. Tedizolid: a new oxazolidinone antimicrobial. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(8): 621-33.
  21. Locke JB, Finn J, Hilgers M, et al. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the cfr methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5337-43.
  22. Zhanel GG, Love R, Adam H et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Drugs* 2015; 75:253-270.
  23. Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56:603-612.
  24. Flanagan S, Bartizal K, Minassian SL, et al. In vitro, in vivo, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(7):5060-6.
  25. EPAR de Tedizolid disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002846/WC500184803.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002846/WC500184803.pdf)
  26. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. The ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*. 2013; 309(6):559-569.
  27. Moran GJ, Fang E, Corey GR, et al. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:696-705.
  28. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, De Anda C, Fang E, Das AF, Prokocimer P. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59:864-71.
  29. FDA. Clinical review Sivextro. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205435Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205435Orig1s000MedR.pdf).
  30. Leuthner KD, Yuen A, Mao Y, Rahbar A. Dalvabancin (BI-387) for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(2):149-59.
  31. Jenkins TC, Allison L, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and Soft-Tissue Infections Requiring Hospitalization at an Academic Medical Center: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2010; 51(8):895-903.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Comité de Medicamentos de Sacyl**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, y la Sociedad Española de Medicina Interna han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.