



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma de Barcelona**

FACULTAT DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Programa de doctorado en Medicina

**Estudio prospectivo observacional del uso de tigeciclina:  
efectividad, factores de riesgo de mortalidad y evolución temporal  
de consumo y prescripción tras una serie de alertas de seguridad**

**Tesis doctoral presentada por  
MELISA BARRANTES GONZÁLEZ  
para acceder al grado de Doctor**

Directores de la tesis:

**Dr. Santiago Grau Cerrato**

**Dr. David Conde Estévez**

**Dr. Joaquim Gea Guiral**

Tutor de la tesis:

**Dr. Joan Pedro-Botet Montoya**

Barcelona, 2017



A mis hijos, Mar, Gael y Pol, por vuestra ternura y amor, por haber perdido tiempo a vuestro lado al dedicarlo a esta tesis.

A David, compañero de viaje y amor de mi vida, por tu cariño y comprensión, por guiarme y orientarme en la elaboración de esta tesis, por aprender de ti cada día y por tu apoyo incondicional siempre.

A mi familia, padres y hermanos, los pilares de mi vida, por estar siempre a mi lado.

A Santi, gracias por dirigir esta tesis, por toda tu ayuda, por tus sabios consejos y correcciones, por mostrarte siempre tan cercano a pesar de la distancia y el tiempo.

Al Dr. Gea, por tu confianza, amabilidad y colaboración al dirigir esta tesis.

A Esther Salas, por tener un Servicio de Farmacia Clínico con grandes profesionales, que me han aportado la formación necesaria para realizar este trabajo.

A todas las personas que me habéis apoyado y ayudado, para mí ha significado muchísimo, me habéis dado la fuerza necesaria para seguir adelante.



## Abreviaturas

<b>ABC:</b>	Área Bajo la Curva
<b>ABER:</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i> Extremadamente Resistente
<b>ABMR:</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i> Mutirresistente
<b>ABPR:</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i> Panrresistente
<b>ADN:</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AEMPS:</b>	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
<b>APACHE II:</b>	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
<b>ARN:</b>	Ácido Ribonucleico
<b>ATC:</b>	Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
<b>BB:</b>	<i>Black Box</i>
<b>BD:</b>	Biodisponibilidad
<b>BLEE:</b>	Betalactamasas de Espectro Extendido
<b>C<sub>máx</sub>:</b>	Concentración Máxima
<b>CE:</b>	Clínicamente Evaluable
<b>CLSI:</b>	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
<b>CL<sub>creat</sub>:</b>	Aclaramiento de Creatinina
<b>CL<sub>t</sub>:</b>	Aclaramiento Total
<b>CMI:</b>	Concentración Mínima Inhibitoria
<b>CYP450:</b>	Citocromo P450
<b>Dc:</b>	Dosis de Carga
<b>DDD:</b>	Dosis Diaria Definida
<b>DDD/100 e-día:</b>	Dosis diaria definida/100 estancias-día
<b>DM:</b>	Dosis Múltiple
<b>Dm:</b>	Dosis de Mantenimiento
<b>DOT:</b>	Días de Tratamiento
<b>DU:</b>	Dosis Única
<b>EC:</b>	Ensayo Clínico
<b>EMA:</b>	<i>European Medicines Agency</i> (Agencia Europea del Medicamento)
<b>EPA:</b>	Efecto Postantibiótico
<b>ESV:</b>	<i>Enterococcus</i> spp. Sensible a Vancomicina
<b>ERC:</b>	Enterobacterias Resistentes a Carbapenémicos
<b>ERG:</b>	<i>Enterococcus</i> spp. Resistente a Glucopéptidos
<b>ERV:</b>	<i>Enterococcus</i> spp. Resistente a Vancomicina
<b>ESCMID:</b>	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
<b>EUCAST:</b>	<i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>
<b>FDA:</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>GEIH:</b>	Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria
<b>HD:</b>	Hemodiálisis
<b>ICD:</b>	Infección por <i>Clostridium difficile</i>
<b>IDSA:</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>IH:</b>	Insuficiencia Hepática
<b>IIAc:</b>	Infección Intraabdominal Complicada
<b>IPD:</b>	Infección del Pie Diabético
<b>IPTBc:</b>	Infección de Piel y Tejidos Blandos Complicada
<b>IR:</b>	Insuficiencia Renal
<b>ITT:</b>	Intención de Tratar
<b>ITU:</b>	Infección del Tracto Urinario
<b>KPC:</b>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Productora de Carbapenemasas

<b>MATE:</b>	<i>Multidrug And Toxin Extrusion</i>
<b>MBL:</b>	Metalo $\beta$ -lactamasas
<b>MMP:</b>	Metaloproteasas de la Matriz
<b>MMR:</b>	Microorganismos Multirresistentes
<b>MR:</b>	Multirresistente
<b>NAC:</b>	Neumonía Adquirida en la Comunidad
<b>NAVM:</b>	Neumonía Asociada a Ventilador Mecánico
<b>NIH:</b>	Neumonía Intrahospitalaria
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAMR:</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Multirresistente
<b>PBPs:</b>	<i>Penicillin Binding Proteins</i> (proteínas fijadoras de penicilina)
<b>PK/PD:</b>	Farmacocinética/Farmacodinámica
<b>PPRs:</b>	Proteínas de Protección Ribosomal
<b>PROA:</b>	Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos
<b>RND:</b>	Resistencia-Nodulación-División
<b>SAPS II:</b>	<i>Simplified Acute Physiologic Score II</i>
<b>SARM:</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Meticilina
<b>SARV:</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente a Vancomicina
<b>SASM:</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible a Meticilina
<b>SCCmec:</b>	<i>Staphylococcal Cassette Chromosome mec</i> (Casete Cromosómico Estafilocócico mec)
<b>SCN:</b>	<i>Staphylococcus</i> spp. Coagulasa Negativo
<b>SEFH:</b>	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
<b>SEIMC:</b>	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
<b>SEMPSPH:</b>	Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene
<b>SPRP:</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Resistente a Penicilina
<b>STI:</b>	Serie de Tiempo Interrumpido
<b>TEST:</b>	<i>Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial</i>
<b>T<sub>máx</sub>:</b>	Tiempo Máximo
<b>T<sub>1/2</sub>:</b>	Semivida de Eliminación
<b>UPP:</b>	Unión a Proteínas Plasmáticas
<b>Vd:</b>	Volumen de Distribución
<b>Vd<sub>ss</sub>:</b>	Volumen Aparente de Distribución en Estado Estacionario
<b>VISA:</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> con Sensibilidad Intermedia a Vancomicina

# ÍNDICE

---





# Índice

<b>1.Introducción</b> .....	15
1.1. Tetraciclinas .....	15
1.1.1. Estructura química.....	15
1.1.2. Historia .....	16
1.1.3. Mecanismo de acción .....	19
1.1.4. Mecanismos de resistencia .....	22
1.1.5. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD).....	26
1.1.6. Actividad <i>in vitro</i> .....	32
1.1.7. Indicaciones clínicas.....	37
1.1.8. Efectos adversos .....	39
1.1.9. Interacciones .....	43
1.1.10. Otros usos de las tetraciclinas .....	45
1.2. Glicilciclinas: Tigeciclina .....	47
1.2.1. Estructura química.....	47
1.2.2. Historia .....	48
1.2.3. Mecanismo de acción .....	49
1.2.4. Mecanismos de resistencia .....	50
1.2.5. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas .....	53
1.2.6. Actividad <i>in vitro</i> .....	62
1.2.7. Indicaciones clínicas del uso de tigeciclina .....	84
1.2.8. Tigeciclina en la práctica clínica habitual y usos fuera de indicación ( <i>off label</i> ) .....	92
1.2.9. Tigeciclina en dosis altas y en terapia combinada .....	112
1.2.10. Perfil de seguridad de tigeciclina .....	119
1.2.11. Alertas de seguridad sobre el uso de tigeciclina .....	122
1.3. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de fármacos ....	129
1.4. Monitorización del consumo de antibióticos mediante dosis diaria definida (DDD) .....	141
1.5. Programa de optimización de uso de antibióticos (PROA) .....	147

<b>2. Objetivos y justificación</b> .....	151
2.1. Hipótesis .....	153
2.2. Objetivo principal .....	153
2.2.1. Primer objetivo: <b><i>Cuantificar la evolución temporal de consumo y prescripción de tigeciclina después de una serie de alertas de las agencias reguladoras y tras la implantación de un PROA</i></b> .....	153
2.3.. Objetivos secundarios.....	154
2.3.1. Segundo objetivo: <b><i>Describir las características de los pacientes susceptibles de ser tratados con tigeciclina</i></b> .....	154
2.3.2. Tercer objetivo: <b><i>Analizar las posibles diferencias de los perfiles de los pacientes que reciben tratamiento con tigeciclina antes y después de la emisión de las alertas por parte de las agencias reguladoras y tras la implantación de un PROA</i></b> .....	154
2.3.3. Cuarto objetivo: <b><i>Valorar la efectividad de tigeciclina y determinar los factores de riesgo de mortalidad</i></b> .....	155
<b>3. Material y Método</b> .....	159
3.1. Descripción del estudio.....	159
3.2. Análisis estadístico.....	165
<b>4. Resultados</b> .....	171
4.1. Epidemiología .....	171
4.2. Características de los pacientes tratados con tigeciclina.....	171

4.3. Diferencias de los perfiles de los pacientes que reciben tratamiento con tigeciclina antes y después de la emisión de la alerta por parte de las agencias reguladoras y tras la implantación de un PROA.....	183
4.4. Análisis independiente de eficacia.....	198
4.5. Análisis independiente de mortalidad.....	204
4.6. Evolución temporal de consumo y prescripción de tigeciclina.....	211
<b>5. Discusión.....</b>	<b>221</b>
<b>6. Conclusiones.....</b>	<b>263</b>
<b>7. Bibliografía.....</b>	<b>273</b>
<b>8. Anexo 1. Hoja de recogida de datos.....</b>	<b>317</b>
<b>9. Anexo 2. SAPS II.....</b>	<b>321</b>
<b>10. Anexo 3. Análisis estadístico.....</b>	<b>325</b>



# 1.INTRODUCCIÓN

---



# 1. Introducción

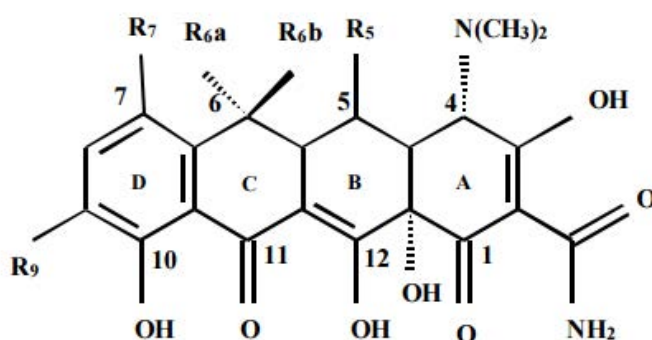
## 1.1. Tetraciclinas

Las tetraciclinas son una clase de antibióticos de amplio espectro con actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, así como microorganismos intracelulares como clamidias, micoplasmas, rickettsias y parásitos como los protozoos (1). La emergencia de patógenos resistentes ha limitado su uso y ha promovido el desarrollo de tetraciclinas de tercera generación, como las glicilciclinas, que conservan un amplio espectro de acción y presentan actividad frente a microorganismos multirresistentes (MMR).

### 1.1.1. Estructura química

Las tetraciclinas están formadas por un núcleo básico de hidronaftaceno que contiene cuatro anillos fusionados (A, B, C y D) al que se unen a una variedad de grupos funcionales. El grupo mínimo farmacóforo responsable de su actividad antibacteriana es 6-deoxi-6-dimetiltetraciclina (1) (**Figura 1.**)

**Figura 1. Grupo mínimo farmacóforo de las tetraciclinas.**



**6-deoxi-6-dimetiltetraciclina**



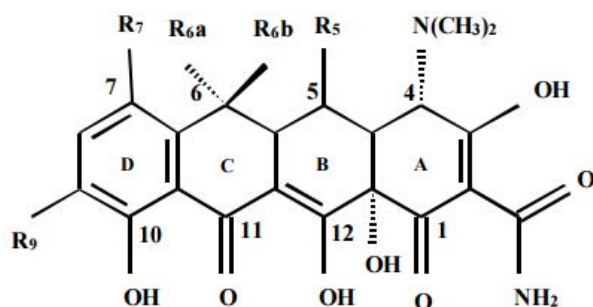
### 1.1.2. Historia

Las tetraciclinas se descubrieron en 1948 por el Dr. Benjamin M. Duggar (2). La primera tetraciclina que se descubrió fue la clortetraciclina, obtenida a partir de cepas de *Streptomyces aureofaciens* y denominada aureomicina por el característico color amarillo de la bacteria (2). Ésta contiene un átomo de cloro en la posición C7. Posteriormente, en 1950 Alexander Finlay descubrió la oxitetraciclina, denominada terramicina debido a su obtención a partir de la bacteria del suelo *Streptomyces rimosus* (3). Esta molécula contiene un grupo hidroxilo adicional en la posición C5 y carece del átomo de cloro en C7. Esta nueva familia de antibióticos que contienen un núcleo básico naftaceno compuesto por cuatro anillos ABCD se denominó tetraciclinas. En 1953, se obtuvo la primera tetraciclina semisintética, mediante deshalogenación catalítica de la clortetraciclina, denominada tetraciclina. En 1954, la tetraciclina fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso clínico, siendo la primera tetraciclina semisintética obtenida a partir de un producto natural, y uno de los primeros antibióticos semisintéticos utilizados en medicina (4). Años más tarde, en 1957, se produjo una nueva tetraciclina denominada demeclociclina, pero apenas presentaba actividad antibacteriana. Posteriormente, con el objetivo de obtener antibióticos más activos, se llevaron a cabo modificaciones estructurales en el núcleo de tetraciclina, lo que condujo a la obtención de tetraciclinas de segunda generación, con mejores propiedades farmacocinéticas, mayor actividad antibacteriana y menor toxicidad. Tras varias modificaciones estructurales del anillo C, se obtuvo la metaciclina (4). Aunque esta molécula nunca tuvo aprobación por la FDA, fue el punto de partida para producir un análogo más estable y con mayor actividad, la doxiciclina. Ésta fue aprobada por la FDA en 1967 (4) y ha sido y sigue siendo una de las tetraciclinas más utilizadas. Posteriormente, a partir de la demeclociclina se obtuvo un análogo, la minociclina, que contiene un grupo dimetilamino en la posición C7, que le aporta una mayor actividad, y le llevó a su aprobación por la FDA en 1971 (5).

Al poco tiempo del descubrimiento de las tetraciclinas empezaron a surgir resistencias debido a su elevado uso tanto clínico como no clínico, principalmente en veterinaria y como promotores de crecimiento animal (1, 6).

A finales de 1980, la emergencia de resistencias bacterianas condujo al desarrollo de las tetraciclinas de tercera generación, unos análogos semisintéticos de las tetraciclinas, lo que llevó a la síntesis de C9-aminotetraciclinas que poseen un grupo funcional amida con un grupo glicil unido en el C9 del anillo D (9-t-butilglicilamido-minociclina) (7). Esta nueva clase de tetraciclinas se denominó glicilciclinas. Tigeciclina, derivada de la minociclina, fue la primera glicilciclina sintetizada (8). Actualmente, están en desarrollo dos nuevas tetraciclinas de tercera generación: omadaciclina (PTK 0796) (9), un 9- alquilaminometil derivado de minociclina (aminometilciclina), y eravaciclina (TP 434) (10), también en fase de ensayo clínico (EC), contiene un flúor en posición C7 y un grupo pirrolidinacetoamido en C9 (fluorociclina). Ambas moléculas están actualmente en fase 3 de investigación.

**Tabla 1. Estructura química de las tetraciclinas** (adaptado de Chopra et al (1))



Tetraciclina (nombre químico)	Año Descu- brimiento	Año Apro- bación FDA	R5	R6a	R6b	R7	R9
<b>Primera generación</b>							
<b>Clortetraciclina</b> (7-clortetraciclina)	1948	-----	H,H	CH3	OH	Cl	H
<b>Oxitetraciclina</b> (5-hidroxitetraciclina)	1950	-----	H,O H	CH3	OH	H	H
<b>Tetraciclina</b>	1953	1954	H,H	CH3	OH	H	H
<b>Demeclociclina</b> (6-dimetil-7- clortetraciclina)	1957	-----	H,H	H	OH	Cl	H
<b>Segunda generación</b>							
<b>Metaciclina</b> (6-metil-5- hidroxitetraciclina)	1965	-----	H,OH	=CH2		H	H
<b>Doxiciclina</b> (6-deoxi-5- hidroxitetraciclina)	1967	1967	H,OH	CH 3	H	H	H
<b>Minociclina</b> (7-dimetilamino-6- dimetil-6- deoxitetraciclina)	1972	1971	H,H	H	H	N(CH3) <sub>2</sub>	H
<b>Tercera generación</b>							
<b>Tigeciclina</b>	1993	2006	H	H	H	N(CH3) <sub>2</sub>	NHCOCH <sub>2</sub> NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>Omadaciclina</b>	EC	-----	H	H	H	N(CH3) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>Eravaciclina</b>	EC	-----	H	H	H	F	pirrolidinacetoamido

FDA: Food and Drug Administration; R:radical; EC: ensayo clínico

**Tabla 2. Tetraciclinas de uso sistémico actualmente comercializadas en España (11).**

<b>Nombre genérico</b>	<b>Nombre especialidad</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Posología habitual en adultos</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Tetraciclina</b>	Tetraciclina EFG	250 mg comprimidos	500 mg/6h	Actualmente no disponible por problemas de suministro
<b>Doxiciclina</b>	Doxiciclina EFG	100 mg comprimidos	Dc: 200 mg (o 100 mg/12h) Dm: 100 mg/24h	
<b>Minociclina</b>	Minocin® (Teofarma)	100 mg cápsulas	Dc: 200 mg Dm: 100 mg/12h	
<b>Tigeciclina</b>	Tygacil® (Pfizer)	50 mg vial	Dc: 100 mg Dm: 50 mg/12h	

**EFG: Especialidad Farmacéutica Genérica; Dc: dosis de carga; Dm: dosis de mantenimiento**

### **1.1.3. Mecanismo de acción**

Las tetraciclinas actúan mediante la inhibición de la síntesis proteica bacteriana uniéndose al ribosoma bacteriano de manera reversible, lo que explica su naturaleza bacteriostática (1). El mecanismo de acción fue descrito por primera vez en 1953, cuando mostraron su actividad bacteriostática mediante la inhibición de la síntesis proteica en células de *Staphylococcus aureus* inhibiendo su crecimiento celular (12). Estudios posteriores evidenciaron que el ribosoma era la diana de acción de las tetraciclinas mediante su incorporación a la subunidad 30S de este *locus*, impidiendo así la unión del ADN de transferencia al ARN mensajero (13). Otro estudio sobre la interacción con el ribosoma reveló la unión a la región A del ribosoma, en concreto con la subunidad 16S (14).

En bacterias gramnegativas, las tetraciclinas atraviesan la membrana externa por difusión pasiva a través de canales porina OmpF y OmpC, como moléculas con carga positiva

asociadas probablemente con magnesio (complejo tetraciclina-magnesio). Una vez en el espacio periplásmico, los complejos de tetraciclina-magnesio se disocian y las tetraciclinas entran en el citoplasma atravesando la membrana interna por difusión debido a su naturaleza lipófila. En bacterias grampositivas, las tetraciclinas atraviesan la membrana citoplasmática a través de un mecanismo de transporte activo dependiente del gradiente de pH (1).

Las tetraciclinas tienen una alta afinidad por la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. La interacción con la subunidad ribosomal 80S de las células eucariotas es muy débil, lo que explica la ausencia de acumulación y efectos tóxicos de las tetraciclinas en células eucariotas (15).

Las tetraciclinas también inhiben la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad 70S del ribosoma mitocondrial, que explica su eficacia frente a determinados protozoos eucariotas que contienen las mitocondrias. Las tetraciclinas han demostrado ser activas frente a varios protozoos como *Plasmodium falciparum* (16), *Toxoplasma gondii* (17), *Giardia lamblia* (18), *Entamoeba histolytica*, *Leishmania major* y *Trichomonas vaginalis* (1). Así mismo, también han mostrado actividad frente a filarias (19).

La mayoría de las tetraciclinas actúan como agentes bacteriostáticos, inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Parece ser que las tetraciclinas más lipófilas actúan mediante un mecanismo bactericida que se basa en la alteración de la membrana, afectando a múltiples vías celulares conduciendo a una disfunción celular (20).

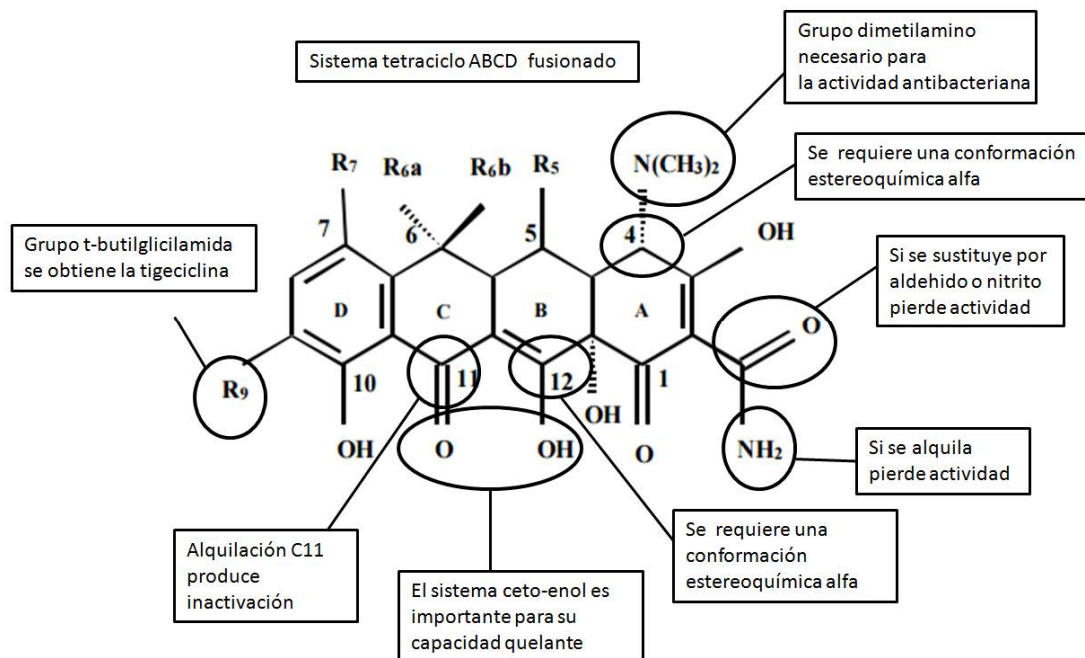
## Relación estructura actividad

Las principales características de las tetraciclinas para mantener su actividad antibacteriana son las siguientes (1, 21):

- Tetraciclo ABCD fusionado
- Conformaciones estereoquímicas alfa en las posiciones C4a y C12a
- Conservación del grupo ceto-enol en posición C11-C12
- Grupo dimetilamino en posición C4

En la **Figura 2** se describen otras características importantes de las tetraciclinas para mantener sus propiedades farmacocinéticas y actividad antibacteriana.

**Figura 2. Relación estructura actividad de las tetraciclinas** (adaptado de Chopra *et al.* (1) y Bahrami *et al.* (21))



#### 1.1.4. Mecanismos de resistencia

El uso generalizado de las tetraciclinas tanto en la clínica como en veterinaria ha provocado un aumento de las resistencias bacterianas. La resistencia a tetraciclinas se desarrolló rápidamente tras su descubrimiento. El primer caso reportado fue en 1953, en una cepa de *Shigella dysenteriae* (22).

En la década de los 70 se observó un aumento en la prevalencia de resistencias a tetraciclinas en *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., y *Bacteroides* spp. y a mediados de los 80 a *Neisseria gonorrhoeae* (1). Sin embargo, patógenos intracelulares, como *Chlamydia* y *Rickettsia* spp., no han mostrado mecanismos de resistencia significativos (15).

Se han identificado 33 genes diferentes de resistencia a tetraciclina, denominados genes *tet*, y 3 genes de resistencia a oxitetraciclina, denominados genes *otr*. Se han identificado principalmente en plásmidos y transposones (1, 15, 23).

Existen cuatro mecanismos principales de resistencia bacteriana adquirida a tetraciclinas: a) bombas de expulsión activa; b) proteínas de protección ribosomal (PPRs); c) degradación enzimática; y d) mutación del ARN ribosomal (**Tabla 3**). Además, existen mecanismos innatos en las bacterias que las hacen ser resistentes a tetraciclinas debido a la alteración en la permeabilidad de las membranas bacterianas.

De los cuatro mecanismos principales de resistencia adquirida, el más prevalente son las bombas de expulsión activa, con 28 clases diferentes de bombas descritas, seguido de la síntesis de PPRs, con 12 clases diferentes descritas. El resto de mecanismos de resistencia adquirida son menos comunes, como la inactivación enzimática de tetraciclinas mediante hidroxilación, con 2 genes descritos que codifican monooxigenasas, y la alteración de la diana terapéutica mediante mutaciones (24). Se ha descrito un

determinante de resistencia a tetraciclinas en *Enterococcus faecium*, *tet(U)*, en el plásmido pKq10 (25). Sin embargo, recientemente la validez de este estudio ha sido cuestionada (26).

**Tabla 3. Mecanismos de resistencia a tetraciclinas.**

Bombas de expulsión		Síntesis de PPRs	Degradación de tetraciclinas	Mutación ARN ribosomal
<i>tetA</i>	<i>tet30</i>	<i>tetM</i>	<i>tetX</i>	G1058C
<i>tetB</i>	<i>tet31</i>	<i>tetO</i>	<i>tet37</i>	A926T
<i>tetC</i>	<i>tet33</i>	<i>tetQ</i>	<i>tet34</i>	G927T
<i>tetD</i>	<i>tet35</i>	<i>tetS</i>		A928C
<i>tetE</i>	<i>tet38</i>	<i>tetT</i>		ΔG942
<i>tetG</i>	<i>tet39</i>	<i>tetW</i>		
<i>tetH</i>	<i>tet40</i>	<i>tetB(P)</i>		
<i>tetJ</i>	<i>tet41</i>	<i>tet32</i>		
<i>tetK</i>	<i>tet42</i>	<i>tet36</i>		
<i>tetL</i>	<i>tet45</i>	<i>tet44</i>		
<i>tetA(P)</i>	<i>tetAB(46)</i>	<i>otrA</i>		
<i>tetV</i>	<i>tcr3</i>	<i>tet</i>		
<i>tetY</i>	<i>otrC</i>			
<i>tetZ</i>	<i>otrB</i>			

PPRs: proteínas de protección ribosomal; ARN: ácido ribonucleico

a) Bombas de expulsión activa

Se han descrito 28 clases diferentes de bombas de expulsión activa que se agrupan en siete grupos según su homología (27). Las bombas de expulsión son proteínas integradas en la membrana, y actúan expulsando las tetraciclinas de la célula bacteriana por un mecanismo dependiente de energía. Las bombas de expulsión se han encontrado tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas, y confieren rápidamente resistencia a las tetraciclinas de primera generación, siendo menos efectivas en las tetraciclinas de segunda



generación como doxiciclina y minociclina (28). Por el contrario, confieren poca o ninguna resistencia a las glicilciclinas de tercera generación (1).

b) Proteínas de protección ribosomal (PPRs)

Las PPRs protegen a los ribosomas. Se han identificado 12 tipos diferentes de PPRs, tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas. Las más prevalentes y más estudiadas son *tetO* y *tetM* (29). Las PPRs producen una unión más débil entre las tetraciclinas y el ribosoma, liberando las tetraciclinas del ribosoma (29). Este mecanismo genera resistencia frente a tetraciclinas de primera y segunda generación, pero no frente a las de tercera generación, las glicilciclinas (30).

*TetO* se encuentra habitualmente en plásmidos presentes en *Campylobacter* spp., pero también se ha encontrado en cromosomas de microorganismos grampositivos como *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus* spp (22).

*TetM* está presente habitualmente en transposones y se encuentra en una gran variedad de especies bacterianas grampositivas y gramnegativas (22).

c) Inactivación o degradación enzimática de tetraciclinas

Se han descrito tres genes responsables de la inactivación enzimática de tetraciclinas: *tetX*, *tet34* y *tet37*.

*TetX* y *tet37* codifican monooxigenasas que inactivan las tetraciclinas mediante hidroxilación en el C11 produciendo una molécula inestable e inactiva (31, 32). El primero que se descubrió fue *tetX*, en 1989. *TetX* confiere resistencia a tetraciclinas de primera, segunda y tercera generación (33). Estas monooxigenasas reconocen el núcleo común de las tetraciclinas, especialmente las moléculas del anillo A y B (34), lo que explica que también modifiquen las tetraciclinas de tercera generación como las glicilciclinas (33).

d) Mutación del ARN ribosomal

Se han observado mutaciones que confieren resistencia a tetraciclinas en el ARN ribosómico 16S. Estas mutaciones conducen a una menor afinidad de las tetraciclinas por el ribosoma y se han observado en bacterias grampositivas como *Propionabacterium acnes* (35), en *Helicobacter pylori* (36) y en cepas de *Escherichia coli* (37).

Debido al aumento de resistencias a tetraciclinas, se desarrollaron las tetraciclinas de tercera generación, denominadas glicilciclinas. Estos compuestos mantienen los cuatro anillos fusionados ABCD, necesarios para su actividad antibacteriana. En las glicilciclinas, la sustitución de un grupo N-alquilglicilamida en la posición 9 del anillo D facilita la ampliación del espectro de acción, y además, confiere capacidad para superar muchos de los mecanismos de resistencia a las tetraciclinas.

En el desarrollo de estas nuevas moléculas, se observó que la región hidrofílica de las tetraciclinas era importante para la unión al ribosoma, mientras que modificaciones en la región hidrofóbica producían compuestos con mayor actividad antibacteriana.

Las glicilciclinas son activas frente a cepas bacterianas que contienen bombas de expulsión y PPRs (38, 39), por lo tanto, algunos de los mecanismos de resistencia a tetraciclinas no afectan a las glicilciclinas (23).

Recientemente se ha reportado resistencia a tigeciclina en *Acinetobacter baumannii* (40), *Klebsiella pneumoniae* (41), *E. coli* (42), *Morganella morganii* (43) y *S. aureus* (44).

### 1.1.5. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD)

Las diferentes generaciones de tetraciclinas se diferencian en base a sus características farmacocinéticas y propiedades antibacterianas (45).

A continuación (**Tabla 4**) se resumen las propiedades farmacocinéticas de las tetraciclinas (45, 46).

**Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas de las tetraciclinas** (adaptado de Agwuh *et al.* (45) y Mandell *et al.* (46))

	<b>Grupo 1</b> (1ª generación)	<b>Grupo 2</b> (2ª generación)	<b>Grupo 3</b> (3ª generación)
	<b>Tetraciclina</b>	<b>Doxiciclina</b>	<b>Minociclina</b>
<b>BD</b>	60-80% ayunas	90-100%	90-100%
<b>T<sub>máx</sub></b>	Vo: 2-4h	Vo:1,5-4h	Vo:1,5-4h
<b>Comidas</b>	Se reduce la absorción en un 50%	Puede reducir la absorción en un 20%	No afecta
<b>Vd</b>	108L (1,3 L/kg)	50-80 L (0,7 L/kg)	60L 350 L mujeres 500 L hombres
<b>UPP</b>	20-65%	82-93%	70-80% 71-89%
<b>Distribución tisular</b>	<b>Excelente</b> Periodontal	<b>Excelente</b> Sinus Hígado Riñón	<b>Excelente</b> Bilis Hígado Piel Gingival Vesícula biliar
	<b>Buena</b> Pleura Fluido ascítico Fluido sinovial Maxilar Sinus	<b>Buena</b> Peritoneal Útero Gingival Bronquial Lágrimas Pulmón	<b>Buena-moderada</b> Tiroides Pulmón Intestino Lágrimas Saliva Espudo <b>Buena-moderada</b> Piel Colon

	<b><u>Moderada</u></b>	<b><u>Moderada</u></b>		
	Espudo	Próstata		
		Hueso		
		SNC		
	<b><u>Poca</u></b>	<b><u>Poca</u></b>	<b><u>Poca</u></b>	<b><u>Poca</u></b>
	Lágrimas	Pleura	Sino	Sinovial
	Saliva	Piel	SNC	Hueso
	SNC	Saliva		LCR
<b>Metabolismo</b>	Poco (5%)	Hígado	Hígado	Poco
<b>Eliminación</b>	Renal: 30%	Renal: 20-30%	Renal:10-13%	Renal: 33%
	Fecal: 20-60%	Fecal: 70-80%	Fecal: 20%	Fecal/biliar:59%
	Biliar	Biliar	Biliar	
<b>T<sub>1/2</sub></b>	6-12h	15-24h	12-22h	27,1h DU
	(corta)	(larga)	(larga)	42,4h DM
<b>Embarazo</b>	Categoría D	Categoría D	Categoría D	Categoría D
<b>Lactancia</b>	Se elimina por leche materna	Se elimina por leche materna	Se elimina por leche materna	Se elimina por leche materna

**BD: biodisponibilidad; T<sub>máx</sub>: tiempo máximo; Vo: vía oral; Vd: volumen de distribución; UPP: unión a proteínas plasmáticas; SNC: sistema nervioso central; LCR: líquido cefalorraquídeo; T<sub>1/2</sub>: semivida de eliminación; DU: dosis única; DM: dosis múltiple.**

#### 1.1.5.1. Absorción y biodisponibilidad

Las tetraciclinas de primera generación se caracterizan por presentar una menor absorción y una menor lipofilia. Tienen una biodisponibilidad (BD) del 20 al 80%. La absorción se produce en el estómago, duodeno e intestino delgado. Las concentraciones séricas se alcanzan lentamente tras la administración, en un período entre 2 a 4 horas después. Todas forman complejos insolubles con cationes multivalentes (calcio, magnesio, hierro y aluminio) reduciendo su absorción. Las comidas reducen su absorción en un 50%. Se recomienda separar la administración un mínimo de 3 horas (47).

Las tetraciclinas de segunda generación se absorben casi completamente y son de tres a cinco veces más lipófilas respecto las de primera generación. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan de 1,5 a 4 horas después de la administración.

La doxiciclina presenta una BD de más del 90%. La absorción se produce en el duodeno. La comidas disminuyen la absorción de doxiciclina hasta un 20%, así como los cationes multivalentes.

Minociclina también se absorbe prácticamente en su totalidad, principalmente en estómago, duodeno y yeyuno. Al contrario que otras tetraciclinas, la comida no parece afectar a su absorción. Sin embargo, la absorción puede ser reducida con la administración de cationes multivalentes.

Las tetraciclinas de tercera generación como tigeciclina, se administran únicamente por vía endovenosa debido a que la absorción vía oral es prácticamente inexistente.

Una complicación frecuente de la administración por vía endovenosa de las tetraciclinas es la tromboflebitis. La administración intramuscular no se recomiendan debido al intenso dolor que produce, incluso cuando se mezclan con anestésicos locales.

#### **1.1.5.2. Distribución**

Las tetraciclinas se encuentran en pequeñas cantidades en muchos órganos, tejidos y líquidos corporales, como el pulmón, hígado, riñón, cerebro, esputo, y el fluido de la mucosa. Todas las tetraciclinas se concentran en la bilis, donde se alcanzan niveles 5 a 20 veces mayores que los obtenidos en el suero. Se ha sugerido que la liposolubilidad es la principal responsable de su difusión en muchos tejidos. Minociclina es aproximadamente cinco veces más lipófila a un pH fisiológico que tetraciclina, seguida por la doxiciclina. Las tetraciclinas presentan una buena penetración en los fluidos y tejidos biológicos.

El grado de unión a proteínas plasmáticas (UPP) varía en función de la molécula y su lipofilia. La UPP parece ser mayor para las tetraciclinas de acción larga. Este puede ser uno de los factores que determinan su lenta tasa de excreción renal.

Doxiciclina presenta una mayor UPP, entre un 82% y 93%, seguida de minociclina, del 70% al 80% y en último lugar tetraciclina, del 20% al 65% (45, 46).

El volumen aparente de distribución (Vd) para la mayoría de las tetraciclinas es mayor que el del agua corporal extracelular, lo que indica su acumulación en los tejidos.

### **1.1.5.3. Metabolismo**

Las tetraciclinas de primera generación no presentan metabolismo, a excepción de tetraciclina, que se metaboliza un 5%.

Las de segunda generación presentan cierto metabolismo hepático. Doxiciclina no presenta un metabolismo significativo ni se han encontrado metabolitos en humanos.

Minociclina presenta una variedad de metabolitos y se han descrito algunos con actividad antibacteriana, que se han encontrado en orina. El principal metabolito es 9-hidroxiciclinolona.

Respecto al metabolismo de tigeciclina, se han encontrado dos vías metabólicas principales, la mayoritaria es la glucuronidación. Se han descrito al menos cinco metabolitos de tigeciclina, que se han encontrado en orina, suero, heces y plasma.

### **1.1.5.4. Eliminación**

Tetraciclina se elimina inalterada en orina y vía biliar. Se elimina principalmente en los riñones a través de filtración glomerular, del 30% al 60% se excreta en orina. Se acumula en insuficiencia renal (IR). También se encuentra en heces del 20% al 60%, tras eliminación biliar.

Doxiciclina también se elimina de forma inalterada en orina y vía biliar. Presenta una excreción urinaria menor, del 30%, y casi el 90% se elimina por heces.

Minociclina presenta poca eliminación renal (del 4% al 19%). Del 20% al 34% se elimina vía fecal (48).

Tigeciclina se elimina sin metabolizar por la vía biliar / fecal (59%) y también a través de la orina (un 22% sin metabolizar y un 11% glucuronizado).

Las tetraciclinas se pueden clasificar en base al valor de sus semividas de eliminación. Se consideran de acción corta: tetraciclina, y de acción larga: minociclina, doxiciclina y tigeciclina, lo que permite que los niveles terapéuticos se mantengan con una sola dosis diaria, aunque con frecuencia se recomiendan regímenes de dos veces al día.

#### **1.1.5.5. Poblaciones especiales**

##### Insuficiencia renal y/o hepática

Las tetraciclinas no deben utilizarse en pacientes con IR, a excepción de la tigeciclina y la doxiciclina. Para tigeciclina y doxiciclina los parámetros farmacocinéticos, semivida de eliminación y niveles terapéuticos no varían con alteraciones en la función renal. Las tetraciclinas se eliminan lentamente por hemodiálisis (HD), pero no de manera efectiva por diálisis peritoneal. Tigeciclina no se elimina por HD. La administración de tetraciclina en pacientes con función renal alterada puede resultar en la acumulación del fármaco activo y puede provocar hepatotoxicidad.

Se desconoce si la enfermedad hepática puede provocar un aumento en los niveles séricos de las tetraciclinas. Sin embargo, deben usarse con mucha precaución en este tipo de pacientes, ya que se ha observado que pueden causar toxicidad hepática. Para la tigeciclina, se recomienda una reducción de dosis en casos de hepatotoxicidad grave (Child-Pugh C) (45, 46).

**Tabla 5. Dosis de tetraciclinas en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática**

(adaptado de Mandell *et al.* (46))

Fármaco	CL <sub>creat</sub> (mL/min)			HD	DP	IH (Child Pugh)		
	<10	10-50	>50			A	B	C
<b>Tetraciclina</b>	NR	250-500 mg vo cada 12-24h	250-500 mg vo cada 6-12h	NR	NR	NA	NA	NA
<b>Doxiciclina</b>	NA	NA	100 mg vo/ev cada 12h	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Minociclina</b>	NA	NA	Dc 200 mg vo, Dm 100 mg/12h	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Tigeciclina</b>	NA	NA	Dc 100 mg ev, Dm 50 mg/12h	NA	---	NA	NA	Dc 100 mg, Dm 25 mg/ 12h

CL<sub>creat</sub>: aclaramiento de creatinina; HD: hemodialisis; DP: diálisis peritoneal; IH: insuficiencia hepática; vo: vía oral; ev: endovenosa; NR: no recomendado; NA: no ajuste de dosis; Dc: dosis de carga; Dm: dosis de mantenimiento.

Capacidad de atravesar la placenta y excreción en la leche materna

Las tetraciclinas atraviesan la placenta y alcanzan concentraciones en plasma del cordón umbilical y el líquido amniótico de 60% y 20% de los niveles observados en la circulación materna, respectivamente. Se acumulan en los huesos y los dientes del feto y por lo tanto no deben administrarse durante el embarazo. Se ha comprobado que se excretan en la leche materna, sin embargo, forman un complejo insoluble con el calcio, y sus concentraciones en el suero del recién nacido son prácticamente indetectables (46).



#### **1.1.5.6. Parámetro farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) predictor de eficacia**

La farmacodinamia es la relación entre los niveles que se alcanzan del antibiótico y el efecto antibacteriano y toxicidad que produce. La medida más importante de la potencia del antibiótico es la concentración mínima inhibitoria (CMI, mg/L). Además, se ha observado un efecto postantibiótico (EPA) de 3 horas para *S.aureus* expuesto a tetraciclinas (46). Se ha descrito que para las tetraciclinas, incluyendo la tigeciclina, el mejor parámetro PK/PD de eficacia antibiótica en un período de 24 horas es la relación área bajo la curva / concentración mínima inhibitoria (ABC/CMI) (49).

#### **1.1.6. Actividad *in vitro***

Las tetraciclinas presentan una actividad antibacteriana de amplio espectro. Son activas frente a bacterias aerobias y anaerobias tanto grampositivas como gramnegativas, así como microorganismos intracelulares como clamidias, micoplasmas, rickettsias y algunos protozoos (1).

El espectro antibacteriano de las tetraciclinas, exceptuando a tigeciclina, es muy similar, aunque existen algunas diferencias en el grado de actividad frente a determinados microorganismos. Cuando se interpretan los resultados de las CMI, tetraciclina se utiliza como representante de clase. Sin embargo, a menudo es necesario realizar el test para minociclina y doxiciclina. A continuación (**Tabla 6 y 7**) se describen los puntos de corte de las CMI para diferentes especies según los puntos de corte establecidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (46).

**Tabla 6. Las CMI para las bacterias aerobias y micobacterias no tuberculosis**

(adaptado de Mandell *et al.* (46))

Organismo	Antibiótico	CMI (mg/L)	
		50%	90%
<b>S. aureus sensible a meticilina (SASM)</b>	Tetraciclina	≤2	≤2
	Minociclina	<25	<25
	Tigeciclina	0,12	0,25
<b>S. aureus resistente a meticilina (SARM)</b>	Tetraciclina	≤2	≤2
	Minociclina	≤0,25	0,5
	Tigeciclina	0,12	0,25
<b>Staphylococcus spp. coagulasa negativo (SCN)</b>	Tetraciclina	≤2	0,8
	Tigeciclina	0,25	0,5
<b>Enterococcus faecalis sensible a vancomicina</b>	Tetraciclina	>8	>8
	Minociclina	8	8
	Tigeciclina	0,12	0,25
<b>E. faecalis resistente a vancomicina</b>	Tetraciclina	32	>32
	Minociclina	8	>8
	Tigeciclina	0,06	0,12
<b>Enterococcus faecium sensible a vancomicina</b>	Tetraciclina	≤2	>8
	Minociclina	0,5	>8
	Tigeciclina	0,06	0,12
<b>E. faecium resistente a vancomicina</b>	Tetraciclina	16	>32
	Minociclina	0,5	8
	Tigeciclina	0,03	0,06
<b>Streptococcus pneumoniae sensible a penicilina</b>	Tetraciclina	≤2	>8
	Tigeciclina	0,06	0,5
<b>S. pneumoniae resistente a penicilina (SPRP)</b>	Tetraciclina	>8	>8
	Tigeciclina	0,06	0,25
<b>Haemophilus influenzae</b>	Tetraciclina	≤2	≤2
	Tigeciclina	0,5	1
<b>Acinetobacter spp.</b>	Minociclina	1	8
	Tigeciclina	0,5	2

<b><i>Neisseria meningitidis</i></b>	Tetraciclina	≤4	≤4
	Doxiciclina	≤5	≤5
	Tigeciclina	≤0,12	≤0,12
<b><i>Escherichia coli</i></b>	Tetraciclina	≤2	>8
	Minociclina	1	8
	Tigeciclina	0,12	0,25
<b><i>Enterobacter cloacae</i></b>	Minociclina	2	16
	Tigeciclina	0,5	2
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>	Tetraciclina	≤2	>8
	Minociclina	2	16
	Tigeciclina	0,5	2
<b><i>K. pneumoniae</i> BLEE</b>	Minociclina	4	16
	Tigeciclina	1	2
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	Tetraciclina	>16	>16
	Minociclina	>16	>16
	Tigeciclina	16	>16
<b><i>Mycobacterium fortuitum</i></b>	Tetraciclina	4	32
	Minociclina	2	32
	Tigeciclina	≤0,06	≤0,12
<b><i>Mycobacterium abscessus</i></b>	Tetraciclina	64	>128
	Minociclina	>64	>64
	Tigeciclina	≤0,12	0,25
<b><i>Mycobacterium chelonae</i></b>	Tetraciclina	32	>128
	Minociclina	16	>64
	Tigeciclina	≤0,06	≤0,12

BLEE = productor de betalactamasas de espectro extendido; CMI: concentración mínima inhibitoria.

Tabla 7. Las CMI para las bacterias anaerobias y microorganismos atípicos (adaptado de Mandell *et al.* (46))

Organismo	Antibiótico	CMI	
		50%	90%
<b><i>Bacteroides fragilis</i></b>	Minociclina	8	8
	Tigeciclina	1	8

<b><i>Clostridium perfringens</i></b>	Tetraciclina	0,064	8
	Minociclina	0,016	0,125
	Tigeciclina	0,032	0,25
<b><i>Clostridium difficile</i></b>	Doxiciclina	0,125	8
	Tigeciclina	0,06	0,06
<b><i>Chlamydomphila pneumoniae</i></b>	Doxiciclina	0,25	0,25
	Tigeciclina	0,12	0,12
<b><i>Fusobacterium spp.</i></b>	Tetraciclina	0,25	0,25
	Doxiciclina	0,06	0,125
	Minociclina	0,06	0,06
	Tigeciclina	0,03	0,06
<b><i>Mycoplasma pneumoniae</i></b>	Tetraciclina	0,5	1
	Minociclina	0,5	1
	Tigeciclina	0,12	0,25
<b><i>Prevotella spp.</i></b>	Tetraciclina	0,25	16
	Minociclina	0,06	8
	Doxiciclina	0,125	8
	Tigeciclina	0,125	0,25

**CMI: concentración mínima inhibitoria**

#### 1.1.6.1. Bacterias grampositivas

Las tetraciclinas son activas frente a bacterias grampositivas, incluyendo *S. aureus* adquirido en la comunidad y *S. pneumoniae*. Datos de estudios muestran que tanto SASM como SARM son sensibles a tetraciclina, así como SCN (50). Estudios posteriores han mostrado que la mayoría de SARM son sensibles a doxiciclina y minociclina. Se ha reportado resistencia de *S. pneumoniae* a doxiciclina del 2% al 20%, lo que ha limitado su uso. La resistencia puede alcanzar el 60% cuando existe resistencia a penicilina (51, 52). Respecto *Enterococcus spp.* se han descrito resistencias que alcanzan el 70% (53). *Actinomyces israelii* ha mostrado sensibilidad a tetraciclina (54). Tetraciclina y doxiciclina presentan actividad frente a *Listeria monocytogenes* (55) y *Bacillus anthracis* (56).

### 1.1.6.2. Bacterias gramnegativas

Las tetraciclinas son activas frente a bacterias gramnegativas. Doxiciclina ha demostrado buena actividad frente a *Yersinia pestis* y superior a tetraciclina (57, 58). Respecto a la actividad frente a cepas de *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* resistentes a ciprofloxacino también tienden a ser resistentes a doxiciclina (59). Las tetraciclinas son activas frente a *Vibrio* spp. (60) Recientemente, un estudio español efectuado en cepas de *A. baumannii* mostró que doxiciclina tuvo actividad solo en un 30%-40% de las cepas, mientras que minociclina un 70% y tigeciclina un 76% (61). Doxiciclina tiene una excelente actividad frente a *Burkholderia pseudomallei* con sensibilidad por encima del 96% (62). *Stenotrophomonas maltophilia* es muy sensible a doxiciclina (63), que también muestra actividad frente a *Aeromonas* spp. (64). Bacterias anaeróbicas en el tracto gastrointestinal, incluyendo *B. fragilis* han mostrado sensibilidad a doxiciclina (65). *Brucella* spp. y *Bartonella* spp. también son muy sensibles a doxiciclina (66, 67).

### 1.1.6.3. Bacterias atípicas

Respecto a *Mycoplasma* spp., las tetraciclinas son muy activas frente a *M. pneumoniae*. *Mycoplasma hominis* suele ser sensible mientras que *Mycoplasma genitalium* suele ser resistente (68-70). *Legionella pneumophila* ha mostrado ser sensible a doxiciclina in vitro (71). *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci* también han mostrado sensibilidad a doxiciclina (72, 73). *Chlamydia trachomatis* es típicamente sensible a tetraciclinas (74).

### 1.1.6.4. Espiroquetas y rickettsias

Las tetraciclinas tienen un papel importante en el tratamiento de espiroquetas. Doxiciclina es el tratamiento de elección de la enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi* (75), así como de las infecciones producidas por *Leptospira* spp. Tetraciclina ha mostrado actividad frente a *Treponema pallidum* (76).

Respecto a *Rickettsiae* spp., las tetraciclinas han mostrado ser activas, siendo doxiciclina la que presenta una mayor actividad (77, 78).

#### 1.1.6.5. Micobacterias y Nocardias

Las tetraciclinas son activas frente diversas especies de micobacterias. Doxiciclina ha mostrado actividad frente a cepas de *M. fortuitum*, y una menor actividad frente a *M. chelonae* y *M. abscessus*. Se han observado resultados similares con minociclina, aunque parece ser más activa frente a *M. chelonae* y *M. fortuitum* (79). Minociclina también parece presentar una mayor actividad frente a *Mycobacterium marinum* que doxiciclina (80) y presenta actividad frente a *Mycobacterium kansasii*, al contrario que doxiciclina (81). Todas las tetraciclinas han mostrado tener poca actividad in vitro frente a *Mycobacterium avium*.

Minociclina y tigeciclina han mostrado presentar actividad frente a *Nocardia* spp. (82).

#### 1.1.6.6. Parásitos

Las tetraciclinas han mostrado efectividad frente a *T. gondii* (17), *G. lamblia* (18), *P. falciparum* (16), *T. vaginalis*, *L. major* y *E. histolytica* (1).

#### 1.1.7. Indicaciones clínicas

Las tetraciclinas son los fármacos de elección o alternativos eficaces para una amplia variedad de infecciones causadas por bacterias grampositivas, gramnegativas, clamidias, micoplasmas y rickettsias (1, 15, 46, 83) (**Tabla 8**). Las tetraciclinas se pueden utilizar indistintamente para la mayoría de indicaciones que se muestran en la **Tabla 8**. Sin embargo, con doxiciclina el cumplimiento del tratamiento parece ser mejor debido a una mejor pauta de administración, dos veces al día, independientemente de las comidas. La doxiciclina también se prefiere cuando se requiere la administración endovenosa. Estudios *in vitro* han mostrado algún aumento de la actividad de la anfotericina B contra *Aspergillus* spp. cuando se combina con minociclina (84).

**Tabla 8. Indicaciones terapéuticas para las tetraciclinas (1, 15, 46, 83)**

---

<b><u>Infecciones respiratorias</u></b>
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) Neumonía atípica ( <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , psittacosis) Legionelosis
<b><u>Infecciones genito-urinarias</u></b>
<i>C. trachomatis</i> (uretritis no gonocócica, enfermedad pélvica inflamatoria, epididimitis, prostatitis, linfogranuloma venereo) Granuloma inguinal ( <i>Calymatobacterium granulomatis</i> ) Sífilis ( <i>Treponema pallidum</i> )
<b><u>Otras infecciones</u></b>
Rickettsias Brucelosis Borreliosis o Enfermedad de Lyme Ehrlichiosis <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Vibrio</i> spp ( <i>V. cholera</i> , <i>V. vulnificus</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> ) Tularemia Bartonellosis Leptospirosis SARM y <i>S. epidermidis</i> , cuando no hay otra alternativa <i>A. baumannii</i> <i>Pasteurella maltocida</i> <i>Mycobacterium marinum</i> , <i>M. fortuitum</i> y <i>M. chelonae</i> <i>M. leprae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>A. israelii</i> <i>Campylobacter fetus</i> <i>Clostridium</i> spp <i>Eikenella corrodens</i> Leptospirosis <i>Nocardia</i> spp. <i>Pasteurella multocida</i> <i>Burkholderia mallei</i> y <i>B. pseudomallei</i> (melioidosis) Whipple ( <i>Tropheryma whipplei</i> ) Acné vulgaris
<b><u>Parasitosis</u></b>

---

*T. gondii*  
*G. lamblia*  
*P. falciparum*  
*T. vaginalis*  
*L. major*  
*E. histolytica*  
*Dientamoeba fragilis*  
 Filariasis  
 Balantidiasis

**Profilaxis**

Antrax (*B. anthracis*) profilaxis post-exposición  
 Malaria

**1.1.8. Efectos adversos**

Los efectos adversos asociados al uso de tetraciclinas se describen a continuación (**Tabla 9**) (46).

**Tabla 9. Efectos adversos de las tetraciclinas.**

	<b>Tetraciclina</b>	<b>Doxiciclina</b>	<b>Minociclina</b>	<b>Tigeciclina</b>
<b>Toxicidad hematológica</b>	-Leucopenia -Trombocitopenia -Purpura vascular -Anemia hemolítica -Eosinofilia	-Eosinofilia	-Eosinofilia	-Eosinofilia -Trombocitopenia -Tiempo de tromboplastina parcial prolongado -Aumento INR
<b>Neurotoxicidad</b>	-Mareos -Tinnitus -Alteraciones visuales -Bloqueo neuromuscular -Abombamiento de las fontanelas	-Abombamiento de las fontanelas en niños -Pseudotumor cerebral	-Abombamiento de las fontanelas en niños -Pseudotumor cerebral -Dolor de cabeza -Mareos -Vértigo	-Somnolencia -Alteración del gusto -Dolor de cabeza



	en niños		-Disfunción vestibular	
	-Pseudotumor cerebral		-Alteraciones de la memoria	
			-Bloqueo neuromuscular	
<b>Gastrointestinal</b>	-Anorexia	-Anorexia	-Anorexia	-Náuseas
	-Náuseas	-Náuseas	-Náuseas	-Vómitos
	-Diarrea	-Diarrea	-Diarrea	-Pancreatitis aguda
	-Esofagitis	-Esofagitis	-Decoloración de la lengua	
	-Pancreatitis aguda			
	-Enterocolitis			
	-Decoloración de la lengua			
<b>Sobreinfecciones</b>	-Colitis	-Colitis	-Colitis	-Colitis
	-Moniliasis	-Moniliasis	-Moniliasis	-Moniliasis
<b>Función renal</b>	-Azotemia	-Bajo riesgo de nefrotoxicidad	-Bajo riesgo de nefrotoxicidad	-Aumento de creatinina sérica
	-Aumento creatinina sérica		-Nefritis intersticial	
	-Síndrome de Fanconi			
<b>Función hepática</b>	-Hepatitis	-Hepatitis	-Hepatitis	-Aumento ALT, AST
<b>Huesos</b>	-Decoloración dientes gris/amarilla	-Decoloración dientes gris/amarilla	-Decoloración dientes gris/amarilla	
<b>Piel</b>	-Fotosensibilidad	-Fotosensibilidad	-Fotosensibilidad	-Reacción en el sitio de inyección
			-Pigmentación gris de la piel, uñas, conjuntiva	
<b>Endocrino</b>	-Antianabólico	-Antianabólico	-Antianabólico	-Antianabólico
<b>Hipersensibilidad (poco frecuente)</b>	-Urticaria	-Urticaria	-Urticaria	
	-Exacerbación del asma	-Exacerbación del asma	-Exacerbación del asma	
	-Edema facial	-Edema facial	-Edema facial	
	-Dermatitis de contacto	-Dermatitis de contacto	-Dermatitis de contacto	

-Reacción de Jarisch-Herxheimer	-Reacción de Jarisch-Herxheimer	-Reacción de Jarisch-Herxheimer -Síndrome lupus eritematoso sistémico
---------------------------------	---------------------------------	--

**INR: *international normalized ratio*; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa**

### Alergia, fotosensibilidad y cambios de pigmentación

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, urticaria, edema periorbital y erupciones pueden producirse con tetraciclinas aunque no son muy comunes (85). Si se presenta alergia a un análogo debe considerarse alergia al resto de tetraciclinas. Se ha descrito un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico, asociado a la minociclina (86). Se han descrito reacciones de fotosensibilidad asociadas a las tetraciclinas (87). Se ha observado que la administración prolongada de minociclina puede causar pigmentación de la piel, uñas y pigmentación escleral (88). Así mismo, también se ha reportado pigmentación permanente de las encías, parece ser secundaria a la pigmentación de los huesos, que es visible a través del tejido de la mucosa oral (89).

### Afectación de dientes y huesos

Se ha observado una coloración gris-marrón-amarillenta de los dientes en niños que han sido expuestos a tetraciclinas (90), y parece estar relacionado con la dosis total administrada. Esta coloración es permanente y se asocia a hipoplasia de enamel y estancamiento del crecimiento en niños prematuros (91).

### Síntomas gastrointestinales

Las tetraciclinas presentan propiedades irritantes y a menudo producen molestias gastrointestinales después de la administración oral. Se han reportado casos de úlceras

esofágicas después de administrar tetraciclina y doxiciclina. En la mayoría de los casos asociado a ingerir poco líquido y justo antes de ir a dormir. Esta complicación también puede ocurrir en pacientes con obstrucción esofágica o alteraciones de la motilidad intestinal (92). Se han documentado casos de náuseas y vómitos, normalmente relacionados con la dosis. La administración de alimentos con las tetraciclinas puede mejorar algunos de estos síntomas, pero hay que tener en cuenta que la comida disminuye la absorción de estos fármacos. La diarrea es otro efecto secundario asociado a las tetraciclinas y parece estar relacionada con alteraciones de la flora intestinal. Habitualmente, la diarrea desaparece al suspender el antibiótico, pero se han descrito síntomas prolongados debido a la colitis pseudomembranosa. Otro de los efectos adversos descritos es la pancreatitis, asociada a la tetraciclina (93) y, más recientemente a tigeciclina (94).

#### Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad de las tetraciclinas se describió por primera vez en los pacientes que recibieron clortetraciclina endovenosa. Actualmente se ha descrito con otros análogos, relacionándose con elevada mortalidad (95). Los pacientes que presentan más riesgo son las mujeres embarazadas (96) y pacientes con IR (97). La hepatotoxicidad se ha asociado muy poco a doxiciclina (98).

#### Alteración de la función renal

Las tetraciclinas pueden empeorar la IR preexistente mediante la inhibición de la síntesis proteica, produciendo un aumento de la azotemia del metabolismo de aminoácidos (99).

#### Sistema nervioso y sensorial

El vértigo es un efecto secundario asociado a minociclina. Los síntomas empiezan el segundo o tercer día de tratamiento, siendo reversible al cabo de unos días tras suspender

el fármaco. Este efecto secundario ha limitado considerablemente el uso de minociclina. La hipertensión intracraneal benigna es un efecto secundario asociado a varias tetraciclinas. Por lo tanto, los pacientes que presentan dolor de cabeza tras iniciar tratamiento con tetraciclinas deben ser monitorizados estrechamente (100-102).

### Sobreinfección bacteriana

La colonización por organismos resistentes a la tetraciclina es un fenómeno frecuente durante el tratamiento. En raras ocasiones se puede producir una diarrea fulminante como consecuencia de colitis pseudomembranosa causada por *C. difficile* o de enteritis estafilocócica. Con frecuencia se produce moniliasis oral o vaginal que complica el tratamiento (46).

#### **1.1.9. Interacciones**

Se produce una disminución en la absorción de las tetraciclinas cuando se administran junto con alimentos o fármacos que contienen cationes di- y trivalentes (antiácidos, laxantes osmóticos, sales de hierro) (103-106). La quelación altera la estructura de las tetraciclinas y reduce su absorción. Esta interacción parece afectar en menor intensidad a las tetraciclinas de segunda generación.

Lo mismo ocurre con la administración concomitante de fármacos antidiarreicos como pectina-caolín o compuestos de bismuto. Se recomienda espaciar la administración de las tetraciclinas y de estos compuestos de 2 a 3 horas.

Los efectos nefrotóxicos de las tetraciclinas pueden ser exacerbados por diuréticos, metoxiflurano y otros medicamentos nefrotóxicos (107). Se ha documentado que el uso concomitante de tetraciclinas y metoxiflurano puede producir toxicidad renal que puede tener un desenlace mortal (IR y formación de cristales de oxalato en el tejido renal) (108). Por lo tanto, no se recomienda la utilización de tetraciclinas en tratamientos pre-

operatorios. Los retinoides usados junto con tetraciclinas pueden producir un aumento de la incidencia de hipertensión intracraneal benigna.

Las tetraciclinas pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de litio, digoxina y teofilina.

En tratamiento simultáneo con anticoagulantes orales se debe controlar estrechamente el tiempo de protrombina, puesto que se ha observado que las tetraciclinas potencian los efectos de éstos disminuyendo la actividad de la protrombina (109).

Ocasionalmente, se ha observado un incremento de los efectos tóxicos de alcaloides ergotamínicos y metotrexato.

Puede aparecer inflamación ocular tras el uso de preparaciones oculares que contienen tiomersal en pacientes en tratamiento con tetraciclinas.

Las tetraciclinas pueden disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

La semivida de eliminación de la doxiciclina se ve disminuida en presencia de inductores de enzimas hepáticas como el alcohol (uso crónico), ciertos antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína), otros barbitúricos y la rifampicina (110-112).

Se puede producir un antagonismo del efecto bactericida de los  $\beta$ -lactámicos. Dado que los fármacos bacteriostáticos pueden interferir con la actividad bactericida de la penicilina, se aconseja evitar la administración de doxiciclina concomitante con penicilina (113).

### **1.1.10. Otros usos de las tetraciclinas**

Están en fase de estudio muchos de los efectos no antibacterianos de las tetraciclinas. Varios estudios han mostrado las propiedades no antibacterianas de las tetraciclinas, que abarcan un amplio rango de enfermedades, como las cardiovasculares, neurológicas y tumorales (114). Algunas de las propiedades que se atribuyen a las tetraciclinas son un efecto antiinflamatorio, inmunosupresión, inhibición de la lipasa y la actividad de colagenasa, mejora de la unión de células de fibroblastos gingivales, cicatrización de heridas, inhibición de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibición de citoquinas proinflamatorias, propiedades antia-apoptóticas y expulsión de especies reactivas de oxígeno (114). Las tetraciclinas se utilizan para el tratamiento de enfermedades tales como acné, rosácea y enfermedad periodontal. También muestran propiedades antiinflamatorias pudiendo ser efectivas en enfermedades neurodegenerativas (21). Las MMP tienen un papel importante en el remodelado tisular asociado a muchos procesos fisiológicos y patológicos, como morfogénesis, angiogénesis, reparación tisular, artritis, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación crónica e invasión tumoral. Las tetraciclinas parecen ser efectivas en ictus y enfermedad cardiovascular, reduciendo la formación de placa y consecuentemente la progresión de la enfermedad. Se ha postulado que las tetraciclinas, mediante la inhibición de las MMP, podrían contribuir a una acción antimetastásica y anticancerígena (4, 21, 114). Las tetraciclinas también se usan como esclerosantes, p. ej. en derrames pleurales (115).



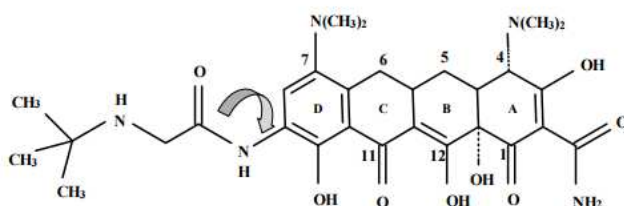
## 1.2. Glicilciclinas: Tigeciclina

El progresivo aumento de resistencias bacterianas a tetraciclinas de primera y segunda generación ha limitado su uso actual, llegando incluso a dejar de ser de elección en muchos casos. Las glicilciclinas son tetraciclinas de tercera generación que se han desarrollado con la finalidad de superar diversos mecanismos de resistencia bacteriana, principalmente las bombas de expulsión activa y las PPRs. Tigeciclina es el primer antibiótico aprobado de esta nueva clase, cuya característica principal es su actividad frente a MMR (116).

### 1.2.1. Estructura química

Tigeciclina (9-*t*-butilglicilamido-minociclina; GAR-936, Wyeth Laboratories, Collegeville, PA, EE.UU) es la primera molécula de esta nueva clase de tetraciclinas de tercera generación, una glicilciclina derivada de la minociclina con un amplio espectro de acción (**Figura 3**). Tigeciclina se obtuvo mediante sustitución de un grupo 9-*t*-butilglicilamido en la posición 9 del anillo D de la molécula, que es responsable del impedimento estérico y la superación de los principales mecanismos de resistencia. Tiene un peso molecular de 585,65 Da y su fórmula molecular es  $C_{29}H_{39}N_5O_8$  (7, 8).

**Figura 3. Estructura química de la tigeciclina.**



Nombre químico:

(4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-[2-(*tert*-butilamino)]-4,7-bis(dimetilamino) 1,4,4<sup>a</sup>,5,5<sup>a</sup>,6,11,12<sup>a</sup>-octahidro-3,10,12,12<sup>a</sup>-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenecarboxamida.



### 1.2.2. Historia

Las glicilciclinas son una nueva clase de antibióticos que se desarrollaron para combatir la emergencia de microorganismos resistentes. En 1953, se aisló la primera bacteria resistente a la tetraciclina, desde entonces la resistencia a las tetraciclinas se ha ido incrementando y actualmente ocurre en un número significativo de bacterias. Las glicilciclinas presentan una potente actividad antibiótica *in vitro* cuando se ensayaron frente a bacterias tanto sensibles como resistentes a tetraciclinas. La actividad de las glicilciclinas es persistente incluso con la mayoría de mecanismos de resistencia a tetraciclinas conocidos, como la presencia de bombas de expulsión activa y frente a PPRs (117, 118).

Tigeciclina es la primera glicilciclina, un derivado semisintético de minociclina. Es un antibiótico de amplio espectro con actividad *in vitro* frente la mayoría de bacterias grampositivas y gramnegativas, bacterias aerobias y anaerobias, microorganismos atípicos, micobacterias de crecimiento rápido y también MMR, incluyendo SARM, *Acinetobacter* spp., enterobacterias productoras de BLEE y *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina (ERV) (39, 116, 119, 120). Sin embargo, tigeciclina presenta una actividad limitada frente *P. aeruginosa*, *Proteus* spp, *Morganella* y *Providencia* spp. (121). Por otra parte, tigeciclina produce una mínima toxicidad, y el ajuste posológico es innecesario en muchos pacientes a diferencia del resto de tetraciclinas (49). Debido a sus cualidades, tigeciclina tiene potencial para ser utilizado en múltiples situaciones clínicas (122).

Tigeciclina fue aprobada por la FDA en junio del 2005 y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2006 para el tratamiento de infección de piel y tejidos blandos complicada (IPTBc) e infección intraabdominal complicada (IIAc) (123, 124). Según ficha técnica, tigeciclina sólo debe utilizarse en aquellas situaciones en las que otras alternativas terapéuticas no sean adecuadas. Posteriormente, en marzo del 2009, tigeciclina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (125, 126). La EMA no ha aprobado por el momento el uso de tigeciclina para el tratamiento de NAC.

### 1.2.3. Mecanismo de acción

Tigeciclina actúa mediante la inhibición de la síntesis proteica bacteriana uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Como consecuencia se produce un bloqueo de la entrada de moléculas aminoacil del ARN de transferencia en el sitio A de la subunidad ribosómica, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas (118, 127). Así pues, tigeciclina se comporta como un agente bacteriostático, aunque también se ha observado una actividad bactericida frente a diversas cepas de bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidos SARM, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* y algunas cepas de *E. coli* (1).

Las gliciliclinas poseen un esqueleto carboxílico en la posición 4 que es esencial para su actividad antimicrobiana. Además, la introducción de un radical *N*-alquil-glicilamido en la posición 9 del anillo D confiere a estos agentes un amplio espectro de actividad que permite evitar los mecanismos de resistencia que han desarrollado las bacterias frente a las tetraciclinas (120). Concretamente, el radical 9-*t*-butilglicilamido le confiere una afinidad por la subunidad 30S del ribosoma bacteriano cinco veces mayor que el resto de tetraciclinas y por lo tanto una capacidad intrínseca superior para inhibir la síntesis proteica (38, 116, 118). Además, impide la captación del fármaco por la mayoría de las proteínas de las bombas de expulsión activa que afectan al resto de tetraciclinas, lo que le ayuda a superar estos mecanismos de resistencia (42, 128). Esto permite que tigeciclina no tenga resistencia cruzada con los fármacos más utilizados en las infecciones nosocomiales para grampositivos (vancomicina, daptomicina y linezolid) y gramnegativos ( $\beta$ -lactámicos y aminoglucósidos) (129).

#### 1.2.4. Mecanismos de resistencia

Tigeciclina presenta resistencia intrínseca frente a ciertas especies como *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. y *P. aeruginosa*. Parece ser que este mecanismo de resistencia está mediado por bombas de expulsión de fármacos. La resistencia a *P. aeruginosa* está mediada específicamente por las bombas MexXY-OprM, MexAB-OprM y MexCD-OprJ (130), mientras que la resistencia a *M. morganii* y *P. mirabilis* por la bomba AcrAB (43, 131).

Una de las características principales de tigeciclina es que no está afectada por los mecanismos de resistencia habituales a los antibióticos del grupo de las tetraciclinas, como la protección ribosomal o la presencia de bombas de expulsión del fármaco desde el interior de la célula bacteriana (38), siendo así activa frente a MMR. Tigeciclina tampoco está influenciada por mecanismos de resistencia que afectan a otras familias de antibióticos, como la producción de betalactamasas (incluyendo BLEE), modificaciones del sitio diana en ribosomas, alteraciones de las *Penicillin Binding Proteins* (PBPs) y los cambios en la enzima diana.

Sin embargo, desde 2007 se ha ido documentando la emergencia de resistencia a tigeciclina (132). Se ha descrito resistencia de tigeciclina a varios patógenos como *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *S. aureus*, *E. coli* y *Serratia marcescens* (132, 133). La resistencia bacteriana a tigeciclina parece estar mediada generalmente por bombas de expulsión de amplio espectro o multifármacos, algunas de estas bombas pertenecen a la familia resistencia-nodulación-división (RND) (8, 42, 132), que con frecuencia se asocian a la hiperexpresión de genes reguladores.

En el género *Enterobacteriaceae*, la resistencia a tigeciclina se ha atribuido a las bombas de expulsión de fármacos de la familia RND. Hirata *et al.* (133) estudiaron la disminución de la actividad de tigeciclina frente a cepas de *E. coli* que presentaban plásmidos que

codificaban diferentes genes transportadores de tigeciclina [*Tet* (B), *Tet* (C) y *Tet* (K)] y genes transportadores de múltiples fármacos (*AcrAB* y *AcrEF*). Los resultados mostraron que tigeciclina es sustrato de *AcrAB* y posiblemente de su homólogo *AcrEF*. Otro estudio mostró que la sobreexpresión de *marA*, un activador transcripcional que regula la expresión de la bomba de expulsión *AcrAB*, es un factor clave que conduce a la sobreproducción de *AcrAB* y disminución de la sensibilidad de tigeciclina en cepas de *E.coli* (42).

En *Salmonella enterica*, un estudio mostró que dos mecanismos de resistencia baja, Tn1721-tet (A) y la inactivación de *ramR*, produjeron una resistencia completa a tigeciclina. Las mutaciones en *ramR*, fueron capaces de conferir resistencia a tigeciclina mediante la regulación de *ramA* (134). Horiyama *et al.*, también sugirieron que los sistemas *AcrAB* y *AcrEF* desempeñan un papel primordial en la resistencia a tigeciclina (135). Además, la sobreexpresión de *ramA* y la inactivación de *ramR* confiere una resistencia cuatro veces mayor a tigeciclina (135).

En cepas de *K.pneumoniae* resistentes a tigeciclina se evidenció que la sobreexpresión de *ramA*, un regulador de la bomba de expulsión *AcrAB*, tenía un papel primordial (41, 136, 137). Así mismo, también se encontró la sobreexpresión de *ramA* en cepas resistentes de *Enterobacter cloacae* (138, 139). Hentschke *et al.* identificaron además un gen en *K. pneumoniae* con homología con *ramR*, un represor de *ramA* que estaba mutado en cepas resistentes a tigeciclina (140).

*A. baumannii* también muestra resistencia a tigeciclina. Varios estudios mostraron que el mecanismo de resistencia se asoció a la sobreexpresión de *AdeUK*, *TetA* y *AdeABC*, una bomba de expulsión de la familia RND, que resultó en una menor sensibilidad a tigeciclina (40, 141, 142).

En *S. marcescens*, la regulación del transportador SdeXY-HasF, que también pertenece a la familia RND, se asoció a la resistencia a tigeciclina (143).

En *Bacteroides* spp. se describió un nuevo mecanismo de resistencia a tigeciclina que involucraba a la monooxigenasa flavin dependiente *tetX*. Tigeciclina es un sustrato para *tetX* y cepas bacterianas que contienen el gen *tetX* mostraron resistencia a tigeciclina (33, 34, 144).

En cuanto a los microorganismos grampositivos, raramente se ha reportado resistencia a tigeciclina, por lo que los mecanismos de resistencia son menos conocidos. Se reportó una sensibilidad disminuida de *S.aureus* a tigeciclina que se relacionó con la sobreexpresión de *mepA*, una bomba de expulsión nueva que pertenece a la familia MATE (44).

**Tabla 11. Mecanismos de resistencia a tigeciclina** (adaptado de Grossman *et al.*(145))

Patógeno	Bomba de expulsión	
	Familia	Transportador
<i>A.baumannii</i>	RND	AdeABC AdeFGH AdeIJK
<i>E.coli</i>	RND	AcrAB AcrEF
<i>Enterobacter</i> spp.	RND	AcrAB OqxAB
<i>K. pneumoniae</i>	RND	AcrAB KpgABC
<i>P.aeruginosa</i>	RND	MexAB-OprM MexCD-OprJ MexXY-OprM
<i>P.mirabilis</i>	RND	AcrAB
<i>M. morgani</i>	RND	AcrAB
<i>S. marcescens</i>	RND	SdeXY-HasF
<i>S. maltophilia</i>	RND	SmeDEF
<i>S.aureus</i>	MATE	mepA

RND: resistencia-nodulación-división; MATE: *Multidrug And Toxin Extrusion*

### 1.2.5. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas

Se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de tigeciclina en individuos sanos y en poblaciones especiales, como pacientes con IR, IH o ancianos.

Se ha evaluado la farmacocinética de tigeciclina a dosis comprendidas entre 12,5 a 300 mg. Se ha observado linealidad en los parámetros de ABC y concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ). En estudios realizados en individuos sanos a quienes se administró tigeciclina endovenosa a diferentes dosis, la media de la  $C_{max}$  y del ABC aumentó proporcionalmente con la dosis dentro del intervalo estudiado.

Tigeciclina presenta un elevado  $V_d$ , que indica la penetración tisular o unión en varios tejidos incluyendo la piel, el colon, los pulmones y el hueso. Tigeciclina alcanza concentraciones séricas de estado estacionario entre los 3 y 7 días.

Independientemente de la dosis y del número de dosis, el aclaramiento de tigeciclina es habitualmente de 0.2 L/h/kg.

Se debe considerar las principales alteraciones de los parámetros farmacocinéticos que ocurren en el paciente crítico: aumento del gasto cardíaco, la alteración de la UPP, mayor  $V_d$ , lo que resulta en una disminución de la eliminación con el consiguiente aumento de las concentraciones plasmáticas de tigeciclina (146).

Los valores de los principales parámetros farmacocinéticos de tigeciclina tras la administración endovenosa de dosis única (DU) y dosis múltiple (DM) se resumen en la **Tabla 12 y 13** (147, 148).

**Tabla 12. Principales parámetros farmacocinéticos de tigeciclina tras la administración endovenosa de DU.**

**DU de tigeciclina (mg) (perfusión de 1h)**

	12,5	25	50	75	100	200	300
<b>C<sub>máx</sub></b> <b>(mg/L)</b>	0,11	0,25	0,38	0,57	0,91	1,64	2,80
<b>ABC</b> <b>(mg.h/L)</b>	0,75	2,26	2,26	3,67	6,40	12,42	17,86
<b>CL<sub>t</sub></b> <b>(L/h/kg)</b>	0,29	0,20	0,28	0,29	0,20	0,25	0,25
<b>V<sub>dss</sub></b> <b>(L/kg)</b>	2,8	6,4	6,4	7,5	8,6	11	12
<b>T<sub>1/2</sub></b>	11	32	18	21	38	42	46

**C<sub>máx</sub>**: concentración máxima; **ABC**: área bajo la curva; **CL<sub>t</sub>**: aclaramiento total; **V<sub>dss</sub>**: volumen aparente de distribución en estado estacionario; **T<sub>1/2</sub>**: semivida de eliminación.

**Tabla 13. Principales parámetros farmacocinéticos de tigeciclina tras la administración endovenosa de DM.**

**DM de tigeciclina (mg) (administración cada 12 horas)**

	25		50		100	
	Día 1	Día 10	Día 1	Día 10	Día 1	Día 10
<b>C<sub>máx</sub></b> <b>(mg/L)</b>	0,26	0,32	0,49	0,62	0,82	1,17
<b>ABC</b> <b>(mg,h/L)</b>	0,80	1,48	1,44	3,07	2,39	4,98
<b>CL<sub>t</sub></b>	---	0,20	---	0,20	---	0,24

(L/h/kg)						
Vd <sub>ss</sub> (L/kg)	---	8,6	---	7,2	---	9,1
T <sub>1/2</sub>	---	49,3	---	36,9	---	66,5

**C<sub>max</sub>**: concentración máxima; **ABC**: área bajo la curva; **CL<sub>t</sub>**, aclaramiento total; **Vd<sub>ss</sub>**: volumen aparente de distribución en estado estacionario; **T<sub>1/2</sub>**: semivida de eliminación

### 1.2.5.1. Posología y administración

La dosis recomendada para adultos consiste en una dosis inicial de 100 mg seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas durante un período de 5 a 14 días. La duración del tratamiento debe establecerse según la gravedad, el sitio de la infección y la respuesta clínica del paciente. Tigeciclina debe administrarse únicamente por vía parenteral mediante perfusión intravenosa durante 30-60 minutos, dos veces al día (149).

### 1.2.5.2. Absorción y biodisponibilidad

Tigeciclina es una molécula hidrófila que presenta una solubilidad en agua de 0,45 g/L. Tigeciclina solo está disponible en forma farmacéutica para administración endovenosa y, por lo tanto, presenta una BD del 100% (149). La semivida de tigeciclina oscila entre 37 a 67 horas. La comida no altera significativamente la farmacocinética pero puede disminuir las náuseas y vómitos que pueden ocasionarse como efecto adverso (147).

### 1.2.5.3. Distribución

Tigeciclina presenta características comunes con antibióticos lipófilos como un elevado Vd, lo que produce un acceso rápido desde el plasma a los tejidos y al interior celular de donde se va eliminando lentamente.

Presenta una elevada UPP evaluada *in vitro*, del 71% al 89%, y un Vd en fase estacionaria (Vd<sub>ss</sub>) de 500 a 700 L ( de 7 a 10 L/kg), lo que indica una elevada distribución tisular.



Se pueden diferenciar dos Vd, uno central (plasmático) que es de 1,15 L/kg y otro periférico (tisular) mayor de 7,2 L/Kg. Se ha establecido un Vd total de 350 L en mujeres y de 500 L en hombres (147, 150).

#### 1.2.5.4. Farmacocinética en diferentes compartimentos corporales

Tigeciclina alcanza concentraciones muy altas en comparación con la plasmática en la bilis, en el pulmón y en la mucosa del colon. Sin embargo, en otras localizaciones como el líquido sinovial y el hueso, las concentraciones son inferiores a las séricas (151).

En la **Tabla 14** se comparan las diferentes concentraciones de tigeciclina obtenidas en distintos tejidos corporales después de 4 horas de una DU endovenosa de 100 mg (151).

**Tabla 14. Concentración tisular de tigeciclina comparado con la concentración sérica**

Tejido	Concentración de tigeciclina	Comparación con la concentración sérica
Vesícula biliar	0,24-20,70 mcg/g	38 veces más
Pulmón	0,65-1,89 mcg/g	8,6 veces más
Colon	0,09-1,00 mcg/g	2,1 veces más
Líquido sinovial	0,03-0,18 mcg/mL	1,7 veces menos
Hueso	Por debajo de los límites cuantificables de 0,27 mcg/g	2,9 veces menos

Se trata de un estudio donde se administró una DU de 100 mg de tigeciclina antes de diferentes tipos de cirugía (151). A las 4 horas de la administración de tigeciclina las concentraciones eran más altas en vesícula biliar (38 veces), pulmón (8,6 veces) y colon (2,1 veces) e inferiores en líquido sinovial (1,7 veces) y en hueso (2,9 veces) en relación a la concentración sérica (151).

Estudios posteriores mostraron resultados diferentes en la farmacocinética de tigeciclina en algunos compartimentos, como el pulmón (148), donde los estudios farmacocinéticos mostraron concentraciones mucho más bajas, cuestionando la eficacia de tigeciclina en el tratamiento de la neumonía (152).

#### **1.2.5.5. Metabolismo**

Se ha estimado que menos de un 20% de la tigeciclina administrada se metaboliza antes de su excreción. En voluntarios sanos, tras la administración de <sup>14</sup>C-tigeciclina, se observó el producto inalterado en orina y en heces. No obstante, un conjugado glucurónico, un metabolito N-acetil-9-aminociclina y un epímero de la tigeciclina se encontraban también en concentraciones bajas (150).

Los estudios *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos indicaron que tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por las siguientes isoformas del citocromo P450 (CYP450): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 (150). Por lo tanto, no interacciona con fármacos que se eliminan a través del CYP450.

#### **1.2.5.6. Eliminación**

La principal vía de eliminación de tigeciclina inalterada es la excreción biliar. La glucuronidación y la excreción renal de tigeciclina sin metabolizar son vías secundarias de eliminación (149). La recuperación de <sup>14</sup>C-tigeciclina en heces y orina tras la administración indica que el 59% de la dosis se elimina por excreción biliar/fecal, y que el 33% de tigeciclina se excreta por la orina (147, 153).

El aclaramiento total ( $CL_t$ ) de tigeciclina tras una perfusión endovenosa es de 24 L/h. El aclaramiento renal supone aproximadamente el 13% del total. Tigeciclina muestra una eliminación poliexponencial en suero con una semivida de eliminación de 42 horas tras DM, aunque existe una elevada variabilidad interindividual (149).

### 1.2.5.7. Poblaciones especiales

#### a) Insuficiencia renal

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con IR grave ( $Cl_{\text{creat}} < 30 \text{ mL/h}$ ) ni en pacientes en HD. La farmacocinética de una DU de tigeciclina no se vio alterada en 6 pacientes con IR grave, 4 pacientes con enfermedad renal en estadio final que recibieron tigeciclina dos horas antes de la HD, 4 pacientes con enfermedad renal en estadio final que recibieron tigeciclina una hora antes de la HD, y 6 controles sanos (154). En los pacientes con enfermedad renal terminal se hallaron valores de  $C_{\text{máx}}$  hasta un 60% superiores a los observados en sujetos sanos, mientras que para el ABC los incrementos fueron sólo de un 20%. En los pacientes con IR grave, los valores de  $C_{\text{máx}}$  fueron similares a los hallados en sujetos sanos, mientras que los valores del ABC presentaban incrementos del 40%. Los valores del aclaramiento plasmático en pacientes con disfunción renal resultaron un 20% inferiores a los observados en sujetos sanos. Las diferencias halladas en estos valores no fueron significativas y los aumentos en la exposición de tigeciclina no afectaron el perfil de seguridad y tolerabilidad del fármaco. El perfil farmacocinético de tigeciclina no se alteró significativamente en ninguno de los pacientes con disfunción renal y tras realizar la HD no se apreció variación en la concentración de tigeciclina de la circulación sistémica (154).

#### b) Insuficiencia hepática

Se ha evaluado la farmacocinética y seguridad tras una DU de 100 mg de tigeciclina en pacientes con diferentes grados de alteración hepática comparado con adultos sanos. En un estudio que comparó 23 controles sanos con 10 pacientes con IH leve (Child Pugh A), 10 pacientes con IH moderada (Child Pugh B) y 5 pacientes con IH grave (Child Pugh C), se observó que la farmacocinética de una DU de tigeciclina no se alteraba significativamente en pacientes con IH leve. Sin embargo, el aclaramiento sistémico de tigeciclina disminuía un 25% en el caso de IH moderada, y un 55% en la IH grave.

Además, la semivida biológica se prolongaba un 23% en la IH moderada y un 43% en la IH grave (155).

Los efectos adversos más comunes asociados al tratamiento en sujetos sanos fueron náuseas (57%), vómitos (22%) y cefaleas (22%). Ningún paciente cirrótico experimentó náuseas o vómitos mientras que el 12% y 40% de los que tenían Child Pugh C desarrollaron albuminuria y hematuria, respectivamente. Los valores medios de aclaramiento de tigeciclina fueron  $31,2 \pm 13,9$  L/h,  $22,1 \pm 9,3$  L/h y  $13,5 \pm 2,7$  L/h en pacientes con los grados Child Pugh A, B y C, respectivamente, en comparación con  $29,8 \pm 11,3$  L/h en voluntarios sanos. Por lo tanto, la reducción de la dosis de mantenimiento de tigeciclina en un 50%, es decir, 25 mg cada 12 h sólo se justifica en pacientes con enfermedad gravemente descompensada (Child Pugh C). Así pues, según el perfil farmacocinético de tigeciclina, no es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child Pugh A y B). Sin embargo, los pacientes con alteración hepática grave (Child Pugh C) la dosis recomendada es una dosis inicial de 100 mg y continuar con una dosis de mantenimiento de 25 mg cada 12h (155). Los tratamientos con tigeciclina en este tipo de pacientes requieren una estrecha monitorización, tanto de la respuesta clínica como de los parámetros analíticos.

### **c) Pacientes pediátricos**

No se ha establecido la farmacocinética de tigeciclina en pacientes menores de 18 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda el uso de tigeciclina en niños y adolescentes menores de 18 años (149). Sin embargo, recientemente se han presentado los resultados de un EC de fase 2, multicéntrico, abierto, en niños de 8 a 11 años, donde se evaluó la farmacocinética y el perfil de seguridad de tigeciclina en dosis ascendientes. A los pacientes se les administraron dosis de 0,75, 1 o 1,25 mg/kg para el tratamiento de NAC, IIAC o IPTBc. El estudio mostró que una dosis de 1,2 mg/kg cada 12 horas fue la más

apropiada. El efecto adverso mayoritario fueron las náuseas, que se presentó en el 50% de pacientes (156).

#### **d) Pacientes de edad avanzada**

No se han observado diferencias significativas en el perfil farmacocinético de tigeciclina en sujetos sanos de edad avanzada frente a sujetos jóvenes (149, 157). La influencia de la edad ha sido evaluada en voluntarios sanos en tres grupos de edad: 18-50, 65-75 y > 75 años. Tras una DU de 100 mg, el valor de  $C_{m\acute{a}x}$  observado fue 0,85-1 mg/L en todos los grupos de edad. La menor ABC se observó en hombres menores de 50 años y la mayor en aquellos mayores de 75 años, siendo 4,2 y 5,8 mg.h/L respectivamente. Por lo tanto no parece que existan diferencias significativas en la farmacocinética de tigeciclina según la edad por lo que no se requiere ajuste de dosis (157).

#### **e) Sexo**

No se requiere ajuste de dosis en función del sexo. En un estudio realizado en sujetos sanos (n=46), tras la administración de una dosis de 100 mg de tigeciclina, se estimaron valores de  $V_{dss}$  de 350 L en mujeres (5,6 L/kg) y 550 L en hombres (7,1 L/kg). No hubo diferencias clínicamente relevantes en el aclaramiento de tigeciclina entre hombres y mujeres. Se estima que el ABC es un 20% más elevado en mujeres que en hombres (149, 157). No parece que existan diferencias significativas en la farmacocinética de tigeciclina según el sexo por lo que no se requiere ajuste de dosis (157).

#### **f) Raza**

No hubo diferencias en el aclaramiento de tigeciclina a causa de la raza. En el análisis de estudios clínicos, no se hallaron diferencias significativas entre asiáticos (n=73), negros (n=53), hispanos (n=15), blancos (n=190) y otros (n=3) en cuanto al aclaramiento de tigeciclina, siendo de  $28,8 \pm 8,8$  L/h en asiáticos, de  $23 \pm 7,8$  L/h en negros, de  $24,3 \pm 6,5$

L/h en hispanos y de  $22,1 \pm 8,9$  L/h en blancos. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis en función de la raza (147, 149).

#### **g) Peso**

En un estudio entre pacientes con diversos pesos corporales, incluyendo aquellos con un peso  $\geq 125$  kg, no se apreciaron diferencias significativas en el aclaramiento, en el aclaramiento ajustado por el peso, ni en el ABC. El ABC fue un 24% más bajo en pacientes con un peso  $\geq 125$  kg. No existen datos disponibles en cuanto a pacientes con un peso  $\geq 140$  kg (149).

#### **1.2.5.8. Efecto postantibiótico (EPA) y parámetros PK/PD de eficacia**

La farmacodinamia es la relación entre la exposición del antibiótico en varios fluidos corporales y la actividad antimicrobiana. El parámetro más importante que indica la potencia de un antibiótico es la CMI. Se han estudiado varios índices PK/PD para predecir resultados clínicos de la terapia, como p. ej. los cocientes ABC/CMI,  $C_{m\acute{a}x}/CMI$  y tiempo por encima de la CMI ( $t > CMI$ ).

Al igual que el resto de tetraciclinas, tigeciclina presenta una farmacocinética tiempo dependiente y presenta un EPA considerable (158). El parámetro PK/PD que mejor predice la eficacia clínica y la erradicación microbiológica de tigeciclina es el  $ABC_{24h}/CMI$  (150, 159), esto es debido a la cinética tiempo dependiente combinada con el EPA (49, 149).

El EPA *in vitro* de tigeciclina es de 3,4 a 4 horas para cepas de *S. aureus* y de 1,8 a 2,9 horas para *E. coli*, incluidas las cepas portadoras de determinantes selectivos de resistencia. En un modelo murino de infección con neutropenia, tigeciclina presentó un largo EPA: 8,9 horas para *S. pneumoniae* y de 4,9 horas para *E. coli*. Ambos parámetros, ABC y tiempo por encima de la CMI, guardaban correlación con la eficacia. Debido a que tigeciclina posee propiedades bactericidas dependientes del tiempo, más su EPA

moderado-prolongado, el ratio ABC/CMI es, probablemente, el principal determinante PK/PD que mejor se correlaciona con su actividad *in vivo* (**Tabla 15**) (49).

**Tabla 15. ABC<sub>24</sub>/CMI, el índice PK/PD que mejor se correlaciona con la actividad *in vivo* de tigeciclina.**

Índice medio ABC <sub>24</sub> /CMI (valor)	Condiciones
<b>Menor de 20</b>	Para un efecto bacteriostático frente a cepas de <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>
<b>5-10</b>	Para un efecto bacteriostático frente a cepas de <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> , en presencia de neutrófilos
<b>12,5</b>	Para IPTBc
<b>7</b>	Para enterobacterias y anaerobios, en IIAc

**ABC: área bajo la curva; CMI: concentración mínima inhibitoria; IPTBc: infección de piel y tejidos blandos complicada; IIAc: infección intraabdominal complicada**

### 1.2.6. Actividad *in vitro*

Tigeciclina posee un amplio espectro de acción que incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias, microorganismos atípicos y micobacterias de crecimiento rápido. Así mismo, es activa frente a un gran número de MMR incluido el SARM, *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (VISA), SPRP, ERV, así como *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE, *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) y *Acinetobacter* spp.. Su actividad *in vitro* está disminuida frente a *P. aeruginosa*, *Proteus* spp., *Morganella* spp. y *Providencia* spp. (39, 160-162).

Generalmente se considera a tigeciclina como bacteriostática, pero tiene actividad bactericida frente a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*.

En la **Tabla 16** se muestran los microorganismos frente a los cuales tigeciclina ha mostrado tener actividad *in vitro*.

**Tabla 16. Microorganismos frente a los cuales tigeciclina es activa *in vitro*.**

Microorganismos	Especies
<b>Grampositivos aerobios y facultativos</b>	<i>Enterococcus avium</i> <i>Enterococcus casseliflavus</i> <i>E. faecalis</i> (sensible y resistente a vancomicina) <i>E. faecium</i> (sensible y resistente a vancomicina) <i>Enterococcus gallinarum</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>S. aureus</i> (sensible y resistente a meticilina) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (sensible y resistente a meticilina) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus agalactiae</i> Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> (incluidos <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> y <i>S. constellatus</i> ) <i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Gramnegativos aerobios y facultativos</b>	<i>A. baumannii</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>E. coli</i> <i>H. influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. maltophilia</i>
<b>Anaerobios</b>	<i>Bacteroides distasonis</i> <i>B. fragilis</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Bacteroides ovatus</i> <i>Bacteroides uniformis</i> <i>Bacteroides vulgatus</i>



**Otros**

<i>C. difficile</i> <i>C. perfringens</i> <i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp. <i>Prevotella</i> spp.
<i>C. pneumoniae</i> <i>C. trachomatis</i> <i>M. hominis</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> Complejo <i>M. fortuitum-chelonae-abscessus</i>

La actividad *in vitro* de tigeciclina se ha evaluado en términos de CMI, es decir, las concentraciones necesarias para inhibir el 50% (CMI<sub>50</sub>) o el 90% (CMI<sub>90</sub>) de las cepas bacterianas. Los ensayos se han realizado de conformidad con los métodos de dilución (cultivo, agar o microdilución) del CLSI.

La actividad *in vitro* se ha evaluado en grandes estudios realizados como parte de dos grandes programas mundiales de vigilancia que se están llevando a cabo: el Estudio de Vigilancia y Evaluación de Tigeciclina (*Tigecycline Evaluation Surveillance Trial*, TEST) y el programa de vigilancia de resistencia bacteriana SENTRY.

La interpretación de las pruebas de sensibilidad se ha realizado en función de los puntos de corte establecidos por la FDA (**Tabla 17**) y el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) (**Tabla 18**) que son similares, con excepción de los de las enterobacterias. Además, el EUCAST ha establecido un punto de corte no relacionado con la especie (163).

**Tabla 17. Puntos de corte de la CMI para tigeciclina de la FDA .**

Microorganismo	CMI (mg/L)		
	Sensible	Intermedio	Resistente
<i>S. aureus</i>	≤ 0,5	---	---
<i>Streptococcus spp.</i>	≤ 0,25	---	---
<i>E. faecalis</i>	≤ 0,25	---	---
Enterobacterias	≤ 2	4	≥8
Anaerobios	≤ 4	8	≥8

CMI: concentración mínima inhibitoria

Los puntos de corte de la CMI establecidos por el EUCAST son los siguientes (149, 164, 165):

**Tabla 18. Puntos de corte de la CMI para tigeciclina del EUCAST (165)**

Microorganismo	CMI (mg/L)	
	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,5	>0,5
<i>Streptococcus spp. distinto de S. pneumoniae</i>	≤ 0,25	>0,5
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 0,25	>0,5
<i>Enterobacteriaceae</i> <sup>a</sup>	≤ 1	>2
No relacionado con la especie	≤ 0,25	>0,5

<sup>a</sup>Excepto *Proteus spp.*, *Morganella spp.* y *Providencia spp.*; CMI: concentración mínima inhibitoria

El TEST es un estudio que se inició en el 2004 con el objetivo de evaluar y monitorizar la actividad *in vitro* y sensibilidad de tigeciclina a nivel europeo. Recientemente se han publicado los resultados de este estudio europeo correspondientes al período comprendido entre el 2004 y el 2014 (166) así como un subanálisis de los datos referentes a la sensibilidad antibacteriana de tigeciclina en España (167). En el citado estudio participaron 27 centros españoles, aunque no todos los centros participaron todos los años. Las CMI se determinaron según el método de microdilución en caldo de cultivo del CLSI y la

interpretación de las pruebas de sensibilidad en función de los puntos de corte establecidos por el EUCAST. La multirresistencia (MR) se definió como resistencia a tres o más antibióticos. Para *A. baumannii* MR (ABMR) fueron aminoglucósidos (amikacina), carbapenémicos (imipenem/meropenem) y fluoroquinolonas (levofloxacin) y para *P. aeruginosa* MR (PAMR) fueron aminoglucósidos (amikacina), betalactámicos (cefepime, ceftazidima o piperacilina/tazobactam), carbapenémicos (imipenem/meropenem) y fluoroquinolonas (levofloxacin).

A continuación (**Tabla 19**) se muestran los resultados correspondientes a la sensibilidad antimicrobiana de tigeciclina obtenidos del estudio TEST del período 2004-2014.

**Tabla 19. Actividad *in vitro* de tigeciclina (estudio TEST 2004-2014)**

	CMI (mg/L)			Sensibilidad	
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	Rango	%S	%R
<b>Grampositivos</b>					
<b><i>E. faecalis</i></b>					
<u>España</u>	0,12	0,25	≤0,008-2	99,5	0,2
<u>Europa</u>		0,25	≤0,008-2	99,8	0,1
<b><i>E. faecalis</i> resistente a vancomicina</b>					
<u>Europa</u>		0,25	0,03-1	99,0	1,0
<b><i>E. faecium</i></b>					
<u>España</u>	0,06	0,12	0,015-0,5	99,6	0,0
<u>Europa</u>		0,12	≤0,008-4	99,7	0,1
<b><i>E. faecium</i> resistente a vancomicina</b>					
<u>Europa</u>		0,12	≤0,008-4	99,1	0,6
<b>SASM</b>					
<u>España</u>	0,12	0,25	≤0,008-0,5	100,0	0,0
<u>Europa</u>		0,25	≤0,008-0,5	100,0	0,0
<b>SARM</b>					
<u>España</u>	0,12	0,25	≤0,008-0,5	100,0	0,0
<u>Europa</u>		0,25	≤0,008-0,5	100,0	0,0

<b><i>S. agalactiae</i></b>					
<u>España</u>	0,03	0,12	≤0,008-1	99,4	0,6
<u>Europa</u>		0,12	≤0,008-4	99,9	0,1
<b><i>S. pneumoniae</i></b>					
<u>Europa</u>		0,03	≤0,008-4	---	---
<b>SPRP</b>					
<u>Europa</u>		0,03	≤0,008-0,12	---	---
<b>Gramnegativos enterobacterias</b>					
<b><i>Enterobacter spp.</i></b>					
<u>España</u>	0,5	1	≤0,008-8	92,6	3,2
<u>Europa</u>		2	≤0,008-≥32	88,9	4,4
<b><i>E. coli</i></b>					
<u>España</u>	0,12	0,5	≤0,008-16	99,4	<0,1
<u>Europa</u>		0,5	≤0,008-16	99,2	<0,1
<b><i>Klebsiella oxytoca</i></b>					
<u>España</u>	0,25	1	≤0,008-8	95,0	1,5
<u>Europa</u>		1	≤0,008-8	94,8	1,2
<b><i>K. pneumoniae</i></b>					
<u>España</u>	0,5	2,0	≤0,008-8	88,9	3,7
<u>Europa</u>		2,0	≤0,008-≥32	86,5	4,4
<b><i>S. marcescens</i></b>					
<u>España</u>	1	2	≤0,008-8	78,8	3,1
<u>Europa</u>		2	≤0,008-16	78,0	3,7
<b><i>E. coli</i> BLEE</b>					
<u>España</u>	0,25	0,5	≤0,008-2	98,9	0,0
<u>Europa</u>		0,5	≤0,008-2	98,9	0,0
<b><i>K. pneumoniae</i> BLEE</b>					
<u>España</u>	1	2	≤0,008-8	80,5	7,3
<u>Europa</u>		2	≤0,008-≥32	78,1	7,4
<b>Gramnegativos no enterobacterias</b>					
<b><i>A. baumannii</i></b>					
<u>Europa</u>		2	≤0,008-≥32	---	---
<b><i>H.influenzae</i></b>					
<u>Europa</u>		0,25	≤0,008-4	---	---
<b><i>H. influenzae</i> BLEE</b>					
<u>Europa</u>		0,25	≤0,008-1	---	---
<b><i>P. aeruginosa</i></b>					
<u>Europa</u>		16	≤0,008-≥32	---	---

<b>PAMR</b>				
Europa	≥32	0,12-≥32	---	---

**CMI:** concentración mínima inhibitoria; **SASM:** *S. aureus* sensible a meticilina; **SARM:** *S. aureus* resistente a meticilina; **SPRP:** *S. pneumoniae* resistente a penicilina; **BLEE:** β-lactamasas de espectro extendido; **PAMR:** *P.aeruginosa* multirresistente; **S:**sensible; **R:**resistente

### 1.2.6.1. Actividad frente a bacterias grampositivas

Tigeciclina es activa frente a la mayoría de los aerobios grampositivos comúnmente asociados a las IPTBc y IIAC, entre ellos *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *Streptococcus* spp., incluyendo bacterias resistentes a otros antibióticos, según los datos obtenidos de estudios *in vitro* realizados como parte de los programas de vigilancia TEST (160, 162) y SENTRY (161, 168, 169). *S. epidermidis* ha mostrado ser sensible a tigeciclina, incluyendo cepas resistentes a eritromicina. Así mismo, tigeciclina presenta una elevada actividad frente a *Enterococcus* spp., incluyendo cepas resistentes a vancomicina (170). Sin embargo, se han aislado cepas de *E. faecium* resistentes a tigeciclina (171). *Streptococcus* spp. también han mostrado una elevada sensibilidad a tigeciclina (172), incluyendo cepas de SPRP (173). Tigeciclina también es efectiva frente *L. monocytogenes* y bacterias corineformes (160).

Tigeciclina ha mostrado actividad frente a cepas de SASM, SARM y VISA (174, 175). También ha mostrado ser activa frente a SARM adquirida en la comunidad (176) y en IPTB (177). Tigeciclina se ha comparado frente a vancomicina para el tratamiento de SARM en diferentes estudios. Florescu *et al.* (178) publicó los resultados de un EC donde comparó la eficacia de tigeciclina frente a vancomicina en IPTBc causadas por SARM y observó que las tasas de curación clínica fueron equiparables. Puzniak *et al.* (179) realizó un trabajo que incluía seis estudios clínicos donde también se comparó tigeciclina frente a vancomicina para el tratamiento de IPTBc, con un total de 378 pacientes, 79 de ellos

correspondían a infecciones del pie diabético (IPD) sin osteomielitis. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas de estudio en cuanto a eficacia antibacteriana.

#### **1.2.6.2. Actividad frente a bacterias gramnegativas**

Tigeciclina es activa frente a la mayoría de las enterobacterias y los organismos gramnegativos no fermentadores, según los datos obtenidos en estudios *in vitro* realizados como parte de los programas de vigilancia TEST (160, 162) y SENTRY (161, 168, 169). Su actividad *in vitro* está disminuida frente a *P. aeruginosa*, *Proteus* spp., *Morganella* spp. y *Providencia* spp. (39, 160-162, 169, 180) ya que la CMI<sub>90</sub> se encuentra por encima del punto de corte.

Tigeciclina también es activa frente a algunos patógenos respiratorios como *H. influenzae* o *Moraxella catarrhalis*. También frente a *Neisseria* spp. tanto sensible como resistente a tetraciclinas, y frente a *Brucella melitensis*. (181, 182). Así mismo, se ha observado buena actividad de tigeciclina sobre *Eikenella corrodens*. Por el contrario, su actividad se ha visto reducida frente a *Burkholderia cepacia* (116).

*S. maltophilia* ha mostrado una elevada sensibilidad frente a tigeciclina *in vitro*, con más del 95% de las cepas sensibles (CMI ≤ 2 mg/L) (183, 184). A pesar de ello, hay estudios que describen el desarrollo de cepas resistentes a este antibiótico (185, 186).

La mayoría de enterobacterias se inhiben con concentraciones inferiores a los puntos de corte establecidos, entre 0,25 y 1 mg/L, con independencia de que produzcan o no BLEE, ampC o carbapenemasas, y sean o no resistentes a quinolonas. Recientemente se ha publicado una revisión y meta-análisis que comparó la eficacia y seguridad de tigeciclina frente otros antibióticos para el tratamiento de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC), evaluando a su vez si la terapia combinada o las dosis elevadas de tigeciclina eran beneficiosas (187). Los resultados indicaron que la eficacia de

tigeciclina para el tratamiento de infecciones por ERC fue similar a la de otros antibióticos. Según estos resultados obtenidos, la terapia combinada con tigeciclina y regímenes de dosis altas parecen ser más efectivos que la monoterapia y el uso de la pauta posológica autorizada para tigeciclina, respectivamente.

Además, tigeciclina es uno de los antibióticos más activo frente a *Acinetobacter* spp. Se considera que tigeciclina es activa frente a *A. baumannii* y algunas otras especies de *Acinetobacter*, con CMI entre 0.5-2 mg/L. A pesar de ello, recientemente se han descrito cepas resistentes a tigeciclina (188). El papel de tigeciclina en el tratamiento de ABMR sigue siendo controvertido. Recientemente se ha publicado un meta-análisis que evaluó la eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de ABMR (189). Un análisis de subgrupo indicó una mayor mortalidad intrahospitalaria asociada a tigeciclina. En comparación con los controles, tigeciclina tuvo una menor tasa de erradicación microbiológica. Las tasas de aparición de resistencia y sobreinfección durante el tratamiento fueron 12,47% y 19,11%, respectivamente. Estos resultados desaconsejan el uso de un régimen basado en tigeciclina para el tratamiento de infecciones por ABMR.

### **1.2.6.3. Actividad frente a bacterias anaerobias**

Tigeciclina es activa frente a la mayoría de bacterias grampositivas y gramnegativas anaerobias (190). La actividad *in vitro* de tigeciclina se ha testado frente a 831 cepas del grupo *B. fragilis*, mostrando mayor actividad que clindamicina, minociclina y cefoxitina, y menor actividad que imipenem o piperacilina-tazobactam (191). En el programa TEST, tigeciclina y meropenem mostraron los menores valores de CMI frente a *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Anaerococcus* spp., *Clostridium* spp., *Finnegoldia* spp. y *Peptostreptococcus* spp..

Tigeciclina también mostró la menor CMI<sub>90</sub> para *C. difficile* (190). La infección por *C. difficile* (ICD) se ha convertido en la causa más frecuente de diarrea infecciosa nosocomial,

causando un aumento en la mortalidad, recurrencias y fracaso terapéutico. El aumento en la incidencia parece ser debido a un cambio en su epidemiología, volviéndose más frecuente, más grave, más resistente a los tratamientos estándar ocasionando mayor número de recurrencias (192). Estos cambios se han asociado a la emergencia y difusión de cepas con características particulares como el aumento en la producción de toxinas y resistencia a antibióticos como metronidazol (193). Se han descrito casos de cepas “hipervirulentas” como BI/NAP1/027 o PCR ribotype 078. Consecuentemente, las guías de práctica clínica americanas (IDSA) (194) y europeas (ESCMID) (195) recomiendan el uso de vancomicina, fidaxomicina y trasplante de microbiota fecal en detrimento de metronidazol. En las guías europeas, recomiendan tigeciclina con un grado C-III (recomendación marginal según la evidencia de opiniones de expertos) para casos de ICD severa y cuando la vía oral no sea posible. En nuestro país, según las guías de la SEIMC, existe una experiencia limitada con el uso de tigeciclina (192). La actividad de tigeciclina frente a *C. difficile* ha sido evaluada *in vitro*. Existen dos estudios europeos (190, 196) que describen los resultados en microorganismos anaerobios obtenidos del estudio TEST descrito anteriormente. Los resultados de sensibilidad y CMI obtenidos para *C. difficile* son de 0,25 mg/L (Rango de CMI:  $\leq 0,06-2$ ).

También se ha evaluado el efecto de tigeciclina sobre la producción de esporas y toxinas de *C. difficile*. La alteración de la microbiota intestinal provocada por tigeciclina podría favorecer la proliferación de *C. difficile* (193). En cuanto a la alteración de la microbiota intestinal, un estudio en sujetos sanos mostró una alteración transitoria de la microbiota que se normalizó al suspender el tratamiento (197). Otro estudio mostró un descenso de bifidobacterias y *Bacteroides* spp., sin afectar en la proliferación de *C. difficile* (198). Por otro lado, también se ha descrito en ratones que un descenso en los niveles de *Bacteroides* spp. favoreció ICD (199).



En general parece ser que tigeciclina disminuye los niveles de toxinas y previene la producción de esporas disminuyendo así la proliferación de *C. difficile* (200).

Se han publicado varios casos clínicos y series de casos (**Tabla 20**) que describen el tratamiento de ICD con tigeciclina, en la mayoría de casos asociada a otros fármacos.

**Tabla 20. Tigeciclina para el tratamiento de *C. difficile*. Casos clínicos y series de casos reportados**

<b>Autor (año)</b>	<b>N</b>	<b>Motivo prescripción</b>	<b>Tratamiento concomitante</b>	<b>Resultado clínico</b>
<b>Herpers (2009) (201)</b>	4	ICD severa y refractaria	1 Vancomicina	<b>No recurrencia a los 3 meses</b>
<b>Kopterides (2010) (202)</b>	1	ICD refractaria	Metronidazol, vancomicina, inmunoglobulinas	<b>Fracaso (éxito)</b>
<b>Lu (2010) (203)</b>	1	ICD severa y refractaria	Metronidazol Vancomicina	<b>No recurrencia a los 6 meses</b>
<b>Cheong (2011) (204)</b>	1	ICD recurrente	-----	<b>No recurrencia a los 3 meses</b>
<b>El-Herte (2012) (205)</b>	1	ICD recurrente y refractaria a metronidazol y vancomicina oral	Rifaximina	<b>Resuelto</b>
<b>Lao (2012) (206)</b>	1	ICD refractaria a metronidazol y vancomicina oral	Rifaximina, vancomicina	<b>Resuelta/ no recurrencia en 1 mes</b>
<b>Bossé (2013) (207)</b>	1	ICD severa y refractaria a metronidazol y alergia a vancomicina oral	Metronidazol	<b>Resuelto</b>
<b>Britt (2014) (208)</b>	7	ICD severa	5 Metronidazol + vancomicina 1 Vancomicina 1 Metronidazol	<b>Total: 85,7% (6/7) 80% (4/5) Resuelto Resuelto</b>

<b>Thomas (2014) (209)</b>	18 vs. 26	ICD severa (tigeciclina vs. metronidazol + vancomicina)	17 Metronidazol + vancomicina 1 Fidaxomicina	<b>78% (14/18) vs. 80% (21/26)</b>
<b>Fantin (2015) (210)</b>	1	ICD severa y complicada	Metronidazol, vancomicina	<b>Resuelto</b>
<b>Metan (2015) (211)</b>	11	ICD severa y refractaria a metronidazol	-----	<b>81,8% (9/11)</b>
<b>Knafli (2016) (212)</b>	1	ICD grave y refractaria a metronidazol, fidaxomicina y teicoplanina	-----	<b>Resuelto</b>

---

**ICD: infección por *C. difficile***

#### **1.2.6.4. Actividad frente a bacterias atípicas**

Tigeciclina es muy activa frente *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, y *M. hominis* (213, 214). Se ha evaluado la actividad de tigeciclina frente *L. pneumophila* en modelos animales, mostrando la misma efectividad que eritromicina. A pesar de ello no se recomienda como terapia de primera elección (215).

#### **1.2.6.5. Micobacterias y Nocardias**

Las micobacterias de crecimiento rápido, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, y *M. chelonae*, parecen ser sensibles a tigeciclina, independientemente de la sensibilidad que muestren frente a tetraciclinas (79, 216). Todas las micobacterias de crecimiento lento, incluyendo *M. avium complex*, *M. lentiflavum*, *M. marinum*, y *M. kansasii*, son resistentes a tigeciclina (79). No hay datos acerca de *M. tuberculosis*. Tigeciclina tiene moderada actividad frente a *Nocardia* spp. (82).

#### 1.2.6.6. Actividad frente a microorganismos multirresistentes

El incremento de MMR en los últimos años ha limitado los éxitos terapéuticos (217-220). El número de nuevos agentes antimicrobianos aprobados en los últimos años es escaso, lo que ha llevado a la necesidad de reintroducir en la práctica clínica compuestos antiguos, como las polimixinas, cuyo uso había quedado relegado por su toxicidad. La emergencia y propagación de bacterias altamente resistentes, en particular las resistentes a los antibióticos de «último recurso», como los carbapenémicos y la colistina, constituye un grave problema de salud pública y una amenaza tanto para la seguridad de los pacientes como para las economías europeas y globales. Cuando los antibióticos de «último recurso» dejan de resultar eficaces, no queda antibiótico alguno con el que tratar a los pacientes, por lo que dichas infecciones pueden resultar letales en niños y adultos. La resistencia a los antibióticos de «último recurso» también compromete la eficacia de las intervenciones médicas practicadas con el fin de salvar vidas, como el tratamiento del cáncer y el trasplante de órganos. Por ello es imperativo contener ya la propagación de estas bacterias altamente resistentes, sobre todo porque en la actualidad no se desarrollan nuevos antibióticos y es probable que esta situación se mantenga en los próximos años (221).

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado (222) por primera vez, una lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos (**Tabla 21**). La lista se divide en tres categorías en base a la urgencia en que se necesitan los nuevos antibióticos.

**Tabla 21. Lista de patógenos prioritarios para desarrollar nuevos antibióticos según la OMS.**

<b>Prioridad 1: CRÍTICA</b>
<p><i>A. baumannii</i>, resistente a los carbapenémicos</p> <p><i>P. aeruginosa</i>, resistente a los carbapenémicos</p> <p>Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de BLEE</p>
<b>Prioridad 2: ELEVADA</b>
<p><i>E. faecium</i>, resistente a la vancomicina</p> <p><i>S. aureus</i>, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina</p> <p><i>H. pylori</i>, resistente a la claritromicina</p> <p><i>Campylobacter</i> spp., resistente a las fluoroquinolonas</p> <p><i>Salmonellae</i>, resistentes a las fluoroquinolonas</p> <p><i>N. gonorrhoeae</i>, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas</p>
<b>Prioridad 3: MEDIA</b>
<p><i>S. pneumoniae</i>, sin sensibilidad a la penicilina</p> <p><i>H. influenzae</i>, resistente a la ampicilina</p> <p><i>Shigella</i> spp., resistente a las fluoroquinolonas</p>

**BLEE: betalactamasas de espectro extendido**

La resistencia a los antimicrobianos es más frecuente en bacterias que causan infecciones nosocomiales que en las de origen comunitario, y concretamente en las áreas hospitalarias de mayor consumo de antimicrobianos, como las unidades de cuidados intensivos (UCI), se corresponden con las de mayor nivel de resistencia. Sin embargo, en los últimos años también se ha empezado a constatar la importancia del problema en el medio

extrahospitalario, ya sea porque se detectan cepas resistentes en pacientes que estuvieron previamente hospitalizados o, en otros casos, porque algunos microorganismos típicamente comunitarios se están haciendo más resistentes (223, 224).

Los principales patógenos multirresistentes actualmente en el medio hospitalario incluyen:

- a) ***S. aureus* MR**
- b) ***Enterococcus* spp. resistente a gluco péptidos (ERG)**
- c) ***Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas de amplio espectro y a carbapenémicos**
- d) ***P. aeruginosa* MR (PAMR)**
- e) ***A. baumannii* MR (ABMR)**
- f) ***S. maltophilia* MR**

**a) *S. aureus* MR**

En la actualidad, el principal problema de resistencia en *S. aureus* es la resistencia a meticilina. Las cepas resistentes a meticilina (SARM) expresan un gen, denominado *mecA*, que codifica una proteína fijadora de penicilina (PBP2a) que tiene una afinidad muy baja por los  $\beta$ -lactámicos, por lo que éstos son incapaces de inhibir la síntesis de la pared celular (225, 226). El gen *mecA* forma parte del complejo *mec*, en el que también se encuentran la *IS431mec* y copias completas e incompletas de *mecI* y *mecR1*, dos genes reguladores. Dicho complejo *mec* forma parte de otro elemento genético móvil de mayor tamaño, denominado casete cromosómico estafilocócico *mec* (Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*, *SCCmec*) (227). El *SCCmec* puede contener otros elementos de resistencia a otros antimicrobianos, como Tn554 (resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B), los plásmidos pUB110 (resistencia a tobramicina) y PT181 (resistencia a tetraciclina).

Los SARM son resistentes a todos los  $\beta$ -lactámicos, excepto a ceftarolina y a ceftobiprole, nuevas cefalosporinas que poseen actividad frente al SARM. Además, presenta con frecuencia resistencia a otros antimicrobianos, como fluoroquinolonas, macrólidos, lincosamidas y aminoglucósidos. También se ha descrito resistencia a cotrimoxazol y rifampicina.

La resistencia de SARM a quinolonas no se relaciona directamente con el *SCCmec*, sino con mutaciones en los genes *parC* y *gyrA* que codifican, respectivamente, las subunidades A de la topoisomerasa IV y de la ADN-girasa o con la expresión de bombas de expulsión activa, en particular *norA* (228, 229).

Se han descrito cepas de SARM con resistencia intermedia a glucopéptidos. Se han identificado algunas cepas con alto nivel de resistencia a glucopéptidos (230, 231).

La resistencia de SARM a linezolid es infrecuente, pero ya se han descrito mutaciones (232).

Desde hace unos años se han descrito cepas SARM de adquisición comunitaria (233). Incluso se han descrito cepas genéticamente relacionadas en pacientes hospitalizados. Todo ello sugiere, al igual que otros microorganismos resistentes, que existe una intercomunicación entre la comunidad y el hospital.

Tradicionalmente el tratamiento de las infecciones por SARM se ha realizado con glucopéptidos, pero la reciente aparición de cepas de alto nivel de resistencia a glucopéptidos supone una grave amenaza para el futuro. La disponibilidad de antibióticos como linezolid, daptomicina, quinupristina-dalfopristina o tigeciclina supone una mejora en el arsenal terapéutico. No hay que olvidar que algunos compuestos clásicos como cotrimoxazol, rifampicina y tetraciclinas muestran buena actividad *in vitro* frente a SARM, por lo que representan opciones que cabe considerar.

Recientemente se ha desarrollado un nuevo grupo de glucopéptidos, los lipogluco péptidos, que incluyen a televancina y, principalmente, dalbavancina, que presentan unas características farmacocinéticas muy interesantes y han demostrado una buena eficacia en determinadas infecciones por grampositivos.

#### **b) *Enterococcus* spp. resistente a glucopéptidos (ERG)**

Los enterococos tienen una resistencia natural a muchos antimicrobianos (aminoglucósidos, clindamicina, cotrimoxazol, cefalosporinas, etc.) y presentan menor sensibilidad que otros grampositivos a penicilinas, carbapenems, quinolonas, etc (234). Por esta razón, los ERG suponen un grave problema terapéutico. Los brotes hospitalarios por ERG están causados, sobre todo, por *E. faecium*, siendo menos frecuentes las cepas de *E. faecalis* resistentes a glucopéptidos.

Las opciones terapéuticas frente a los ERG son muy limitadas. Teicoplanina es activa *in vitro* frente a algunos fenotipos, pero no se recomienda su empleo para el tratamiento de las infecciones por ERG, dado el riesgo de selección de mutantes resistentes (235). De los antimicrobianos de uso clásico se han empleado sobre todo cloranfenicol y tetraciclinas (236). Actualmente las moléculas potencialmente útiles son tigeciclina (120), que es activa frente a cepas resistentes a tetraciclina, linezolid (237), quinupristina-dalfopristina (238), activa frente a *E. faecium* pero no frente a *E. faecalis*, y daptomicina (239).

#### **c) Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de amplio espectro y a carbapenémicos**

Los  $\beta$ -lactámicos son uno de los grupos de antimicrobianos de mayor interés para el tratamiento de las infecciones producidas por enterobacterias. La obtención de derivados con actividad y espectro cada vez mayor permitió disponer de compuestos

muy útiles desde el punto de vista clínico, como las cefalosporinas de amplio espectro, de tercera y cuarta generación, y los carbapenémicos.

Desafortunadamente, muchas enterobacterias han sido capaces de desarrollar o adquirir mecanismos de resistencia frente a estos compuestos, en particular  $\beta$ -lactamasas, enzimas que al inactivar el anillo  $\beta$ -lactámico de estos antimicrobianos ocasionan altos niveles de resistencia. Existen muchas  $\beta$ -lactamasas clínicamente relevantes, y en relación con el problema de la multirresistencia son particularmente importantes: a) las BLEE, b) las enzimas de clase C (AmpC), y c) las carbapenemasas (240).

El tratamiento más adecuado de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE son los carbapenémicos (241). Debe tenerse en cuenta que su empleo indiscriminado conlleva el riesgo de selección de cepas resistentes a éstos. Ertapenem, presenta buena actividad frente a enterobacterias productoras de BLEE pero pobre actividad frente a *P.aeruginosa* y *A. baumannii*, con lo que presenta la ventaja teórica de una menor capacidad de selección frente a estos últimos patógenos (242).

Tigeciclina también posee una buena actividad *in vitro* frente a cepas productoras de BLEE (243).

Para el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos productores de AmpC también se recomienda el empleo de carbapenémicos (244, 245). Como en el caso anterior, también es activa *in vitro* la tigeciclina (243). El resto de posibles opciones terapéuticas dependerá de los resultados del correspondiente antibiograma.

Los carbapenémicos son los  $\beta$ -lactámicos de más amplio espectro y son los antimicrobianos más recomendados para el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE o de AmpC. Por esta razón, la aparición de



resistencia a estos compuestos es uno de los problemas más preocupantes en la actualidad.

Las carbapenemasas son enzimas que, específicamente, degradan carbapenémicos. Incluyen enzimas de las clases moleculares A, B y D. Los más importantes son los de clase B o metalo- $\beta$ -lactamasa (MBL). Actualmente se conocen varias subfamilias de MBL (VIM, IMP, SPM, GIM). Las carbapenemasas se han establecido en *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K.pneumoniae*, *E.coli* y *Enterobacter* spp., y se han relacionado con una elevada mortalidad y representan una gran amenaza para el manejo de las infecciones (246).

El tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos es difícil por las limitadas opciones terapéuticas disponibles.

#### **d) *P. aeruginosa* multirresistente**

*P. aeruginosa* es uno de los microorganismos patógenos con resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos. Presenta resistencia natural, a la mayoría de cefalosporinas de primera, segunda y muchas de las de tercera generación, tetraciclinas, tigeciclina, cloranfenicol, cotrimoxazol, rifampicina, etc. Esta resistencia intrínseca depende de la producción de una  $\beta$ -lactamasa inducible de tipo AmpC, de una baja permeabilidad de su membrana externa, ya que la porina principal (OprF) limita significativamente el paso de antibióticos, y de varios sistemas de expulsión activa, tanto específicos de sustrato, como con capacidad para eliminar múltiples fármacos (sistemas de expulsión multifármaco).

De los sistemas de expulsión multifármaco de *P.aeruginosa*, los mejor caracterizados son los de la familia RND: MexA-MexB-OprN, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN, MexX-MexY-OprM, MexVW-OprM y mexHI-OmpD (247).

Dado el creciente problema derivado de la multirresistencia en *P.aeruginosa*, se ha incrementado el uso de colistina.

**e) *A. baumannii* multirresistente**

*A.baumannii* presenta resistencia intrínseca a diversos compuestos. Además tiene una gran facilidad para adquirir plásmidos, transposones e integrones con genes de resistencia y es capaz de sobrevivir largos períodos de tiempo en reservorios humanos y ambientales. Por todo ello, la aparición de cepas multirresistentes en el medio hospitalario es un grave problema desde hace algunos años.

El patrón de multirresistencia más frecuente incluye resistencia a imipenem, sulbactam, ceftazidima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino y doxiciclina. Así mismo, también se han descrito cepas resistentes a colistina.

*A. baumannii* se ha considerado como uno de los patógenos más importantes del medio hospitalario. Existe controversia frente al tratamiento de ABMR (multirresistente), ABER (extremadamente resistente) y ABPR (panresistente) (248). Se ha observado resistencia a tigeciclina en pacientes en tratamiento, pero también se han aislado cepas resistentes en pacientes sin tratamiento previo a tigeciclina, probablemente debido a la sobreexpresión AdeABC inducida por otros antibióticos que también son sustratos para la bomba de expulsión. Las bombas de expulsión tienen un papel importante en la resistencia a tigeciclina por *A. baumannii* spp.. Tigeciclina ha demostrado presentar una buena actividad bacteriostática *in vitro* contra *A. baumannii*, incluyendo cepas resistentes a imipenem (249). Además, la tigeciclina ha mostrado tener una considerable actividad antimicrobiana frente a ABMR incluyendo a *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenémicos (250). Se ha documentado una eficacia clínica incierta, independientemente de la excelente actividad *in vitro* de la tigeciclina (CMI <2 mg / L) frente a ABMR, lo que sugiere una mala correlación entre el

resultado clínico y el microbiológico (251). Se ha descrito que las cepas de *A. baumannii* con CMI > 2 mg/L se asociaron con una mayor tasa de mortalidad y que la determinación previa de la CMI de tigeciclina frente a *A. baumannii* puede predecir el éxito del tratamiento (252). Un estudio en Taiwán que comparó la eficacia de la tigeciclina versus colistina para el tratamiento de neumonía por ABMR reveló que el exceso de mortalidad en la cohorte de tigeciclina en comparación a la de colistina sólo fue significativa en aquellos pacientes con CMI > 2 mg/L pero no en aquellos con CMI ≤ 2 mg/L (253). También se comparó la terapia con tigeciclina y la terapia sin este antibiótico en términos de tasa de supervivencia para el tratamiento de infecciones debidas a ABMR y no se encontró diferencia significativa entre los dos grupos, aunque la tasa de resultado desfavorable fue significativamente menor en el grupo de tigeciclina (254). Cuando se pretende utilizar tigeciclina, es importante realizar el test de sensibilidad *in vitro* utilizando el estándar reconocido de microdilución de caldo para evitar discrepancias (255).

**f) *S. maltophilia* multirresistente**

*S. maltophilia* es, tras *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, el siguiente bacilo gramnegativo no fermentador de gran importancia clínica (256). Prácticamente todas las cepas de *S. maltophilia* que se aíslan son multirresistentes, presentando resistencia intrínseca a β-lactámicos (incluyendo cefalosporinas de amplio espectro y carbapenémicos), aminoglucósidos y quinolonas. Aunque muchas cepas son sensibles a cotrimoxazol, algunos estudios han recogido cifras de resistencia a este compuesto llegando a alcanzar casi el 30% (257). *S. maltophilia* ha mostrado una elevada sensibilidad a tigeciclina *in vitro*, con más del 95% de las cepas sensibles (CMI ≤ 2 mg/L) (183, 184). A pesar de ello, hay estudios que sugieren el desarrollo de resistencia a tigeciclina (185, 186).

Las infecciones por MMR se asocian con una mayor mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria y costes, en relación a las infecciones causadas por microorganismos susceptibles. La eficacia de tigeciclina se ha evaluado para el tratamiento de infecciones complicadas por MMR, mostrándose como una posible opción terapéutica.

En cuanto a la evolución temporal de la actividad *in vitro* de tigeciclina sobre los microorganismos, los estudios de vigilancia muestran estabilidad, de tal manera que las tasas de resistencia no suelen superar el 5%, excepto en *A. baumannii* (177, 188, 189, 258, 259) y en *Klebsiella pneumoniae*, que se han comunicado cifras mayores (132, 187, 260-266).

Debido a las escasas opciones terapéuticas en este tipo de infecciones, tigeciclina también ha empezado a usarse fuera de indicación (*off label*) en dosis altas o en terapia combinada en infecciones graves causadas por estas bacterias, especialmente en los casos de *Klebsiella* productora de carbapenemasas (KPC) y *Acinetobacter* spp. (267). En estudios *in vitro*, la combinación de tigeciclina con rifampicina, amikacina, colistina, cotrimoxazol, daptomicina y algunos  $\beta$ -lactámicos ha manifestado actividad sinérgica en microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluido *Acinetobacter* spp.. En pocas ocasiones se ha observado antagonismo (268-273).

#### **1.2.6.7. Determinación de la sensibilidad antimicrobiana a tigeciclina**

##### Técnicas de dilución

Para determinar los valores de la CMI de antibióticos se utilizaron métodos cuantitativos. Los valores de CMI proporcionaron un resultado estimativo de la sensibilidad de las bacterias frente a compuestos antimicrobianos y se deben determinar utilizando procedimientos estandarizados que se basen en métodos de dilución o procedimientos equivalentes en los que se utilicen inóculos y concentraciones de tigeciclina

estandarizados. Los valores de CMI deben interpretarse según los criterios establecidos por la FDA y el EUCAST (154).

#### Técnicas de difusión

Los métodos cuantitativos de difusión que requieren la medición del diámetro de los halos de inhibición también proporcionaron cálculos estimativos reproducibles de la sensibilidad de las bacterias a los compuestos antimicrobianos. El procedimiento ha precisado el uso de concentraciones e inóculos estandarizados. Para tigeciclina se han utilizado discos de papel impregnados con 15 mcg de este compuesto. Los valores de CMI deben interpretarse según los criterios establecidos por la FDA (154).

#### Técnicas para la determinación de sensibilidad en anaerobios

Las pruebas de sensibilidad de los microorganismos anaerobios con tigeciclina deben realizarse por el método de difusión en agar, ya que no se han determinado los parámetros de control de calidad para la técnica de dilución en caldo (154).

### **1.2.7. Indicaciones clínicas del uso de tigeciclina**

Tigeciclina actualmente está aprobada por la FDA para tres indicaciones: el 15 de junio de 2005 se aprobó para el tratamiento de IPTBc y IIAc (123, 124). Posteriormente, el 20 de marzo de 2009 se aprobó para el tratamiento de NAC (125, 126). Las indicaciones aprobadas por la EMA, el 4 de mayo del 2006, corresponden a las dos primeras.

#### **1.2.7.1. Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc)**

Varios EC han comparado tigeciclina frente a vancomicina más aztreonam para el tratamiento de IPTBc. Se han obtenido resultados similares mostrando a tigeciclina como no inferior y con eficacia similar tanto en infecciones monomicrobianas como polimicrobianas. En cuanto a la aparición de efectos adversos, tigeciclina se asoció con

una mayor incidencia de náuseas y vómitos y vancomicina más aztreonam una mayor incidencia de rash y elevación de transaminasas.

El EC publicado por Ellis-Grosse *et al.* (123) con 1116 pacientes mostró que las tasas de curación clínica de tigeciclina frente a vancomicina más aztreonam fueron del 79,7% vs. 81,9% en los pacientes incluidos en el análisis por intención de tratar (ITT) y del 86,5% vs. 88,6% en los pacientes clínicamente evaluables (CE), siendo las diferencias no estadísticamente significativas.

En otro EC que se publicó también en 2005 por Breedt *et al.* (274) se evaluó la eficacia y seguridad de tigeciclina frente a vancomicina. Al igual que en EC anterior, tampoco se encontraron diferencias significativas entre las dos ramas de tratamiento. No hubo diferencias entre ambas ramas de manera que la respuesta clínica de tigeciclina frente a vancomicina más aztreonam fue del 84,3% vs. 86,9% en los pacientes por ITT y del 89,7% vs. 94,4% en los CE.

Sacchidanand *et al.* (275) también evaluaron la eficacia y seguridad de tigeciclina frente a vancomicina más aztreonam, no encontrando diferencias significativas en la eficacia de ambos tratamientos. Los resultados de tigeciclina frente vancomicina más aztreonam mostraron una tasa de curación del 75,5 vs. 76,9% en la población por ITT y del 82,9 vs. 82,3% en la población CE, no estadísticamente significativo.

Unos años más tarde, en 2008, Teras *et al.* (276) realizaron un estudio europeo evaluando de nuevo la eficacia y seguridad de tigeciclina en monoterapia frente a vancomicina más aztreonam. Los datos obtenidos corroboraron los resultados de los EC anteriores, mostrando no inferioridad. Siendo la eficacia CE de tigeciclina frente vancomicina más aztreonam del 89,8% frente el 95%.

Según los resultados descritos en los EC mencionados, tigeciclina ha demostrado no inferioridad frente a vancomicina más aztreonam en IPTBc.

En el mismo año, Florescu *et al.* (178) compararon la eficacia de tigeciclina frente a vancomicina en IPTBc causada por SARM y frente a linezolid cuando el microorganismo era ERV. En los pacientes con SARM, las tasas de curación clínica de tigeciclina frente a vancomicina fueron equiparables tanto en la valoración por ITT (78,6% vs. 87,0%) como en la población microbiológicamente evaluable (86,4% vs. 86,9%). En los pacientes con ERV no se obtuvieron conclusiones debido a que se presentó en un grupo muy reducido de pacientes.

Posteriormente, en 2012, Matthews *et al.* (277) estudiaron la eficacia de tigeciclina frente a  $\beta$ -lactámicos (amoxicilina/clavulánico o ampicilina/sulbactam). Las tasas de curación de tigeciclina frente a  $\beta$ -lactámico fueron del 77,5% vs. 77,6% y la erradicación microbiológica fue del 79,2% vs. 76,8%. Los resultados mostraron no inferioridad de tigeciclina frente a  $\beta$ -lactámicos.

El último EC en IPTBc es uno en fase 3 realizado por Lauf *et al.* en 2014 (278), donde evaluaron la no inferioridad de tigeciclina frente a ertapenem  $\pm$  vancomicina para el tratamiento de la IPD con y sin osteomielitis. Tigeciclina no reunió los criterios de no inferioridad frente a los comparadores y los efectos adversos (náuseas y vómitos) fueron significativamente más elevados.

Recientemente, en 2015, O'Riordan *et al.* (279) publicaron los resultados de un EC en fase 2 donde analizaron la eficacia de tigeciclina frente a dos dosis de delafloxacino, siendo *S. aureus* el principal microorganismo causante de la IPTB, con predominio de SARM. La respuesta CE de curación de tigeciclina vs. delafloxacino 300 mg/12h y 450 mg/12h fue de 91,2% vs. 94,3% y 92,5% respectivamente.

**Tabla 21. Eficacia y seguridad de tigeciclina en IPTBc en ensayos clínicos (adaptado de Barberán *et al.* (280))**

<b>Autor principal (año)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>N</b>	<b>Tigeciclina (mg)</b>	<b>Comparador</b>	<b>Respuesta clínica (p)</b>	<b>Efectos adversos (p)</b>
<b>Ellis-Grosse</b> (2005) (123)	Fase 3/ doble ciego/ aleatorizado/ controlado/ multicéntrico	1116 (833 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h (14 días)	Vancomicina (1g/12h) + aztreonam (2g/12h) (14 días)	NS	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Breedt</b> (2005) (274)	Fase 3/ doble ciego/ aleatorizado/ controlado/ multicéntrico	546 (436 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h (14 días)	Vancomicina (1g/12h) + aztreonam (2g/12h) (14 días)	NS	<0,05 <sup>a</sup>
<b>Sacchidanand</b> (2005) (275)	Fase 3/ doble ciego/ aleatorizado/ controlado/ multicéntrico	596 (397 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h (14 días)	Vancomicina (1g/12h) + aztreonam (2g/12h) (14 días)	NS	<0,05 <sup>a</sup>
<b>Teras</b> (2008) (276)	Fase 3/ doble ciego/ aleatorizado/ controlado/ multicéntrico	376 (326 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h (14 días)	Vancomicina (1g/12h) + aztreonam (2g/12h) (14 días)	NS	NS
<b>Florescu</b> (2008) (178)	Fase 3/ doble ciego/ aleatorizado/ multicéntrico	157 MRSA (117 CE) 15 VRE (6 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h	Vancomicina 1g/12h (SARM) o Linezolid 600 mg/12h (ERV)	NS	<0,005 <sup>b</sup>
<b>Matthews</b> (2012) (277)	fase 3b-4/ abierto/ aleatorizado	531 (405 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h	Amoxicilina/ clavulánico o Ampicilina/ sulbactam	NS	<0,05
<b>Lauf</b> (2014)	Fase 3/	1073	150 mg/24h	Ertapenem	<0,005	<0,003



(278)	doble ciego/ aleatorizado/	(944 CE)		(1g/24h) ± vancomicina		
<b>O’Riordan</b> (2015) (279)	Fase 2/ doble ciego/ aleatorizado	150	100 mg inicial y luego 50 mg/12h	Delafloxacino (300 mg/12h o 450 mg/12h)	NS	NS

<sup>a</sup> Náuseas y vómitos; <sup>b</sup> Sólo frente a vancomicina; CE: clínicamente evaluable; NS: no significativo; ERV: *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina.

### 1.2.7.2. Infección intraabdominal complicada (IIAc)

Tigeciclina ha mostrado no inferioridad frente a antibióticos comparadores en el tratamiento de IIAc. Ha sido comparada frente a imipenem-cilastatina (124, 281, 282) no mostrando diferencias en términos de curación tanto en infecciones monomicrobianas como polimicrobianas y en erradicación de microorganismos productores de BLEEs. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli*, *Streptococcus anginosus* group, y *Bacteroides fragilis*. Solo se incluyeron cepas sensibles a vancomicina. Las náuseas y vómitos fueron los efectos adversos más frecuentemente observados en los pacientes tratados con tigeciclina (124, 281).

Babinchak *et al.* (124) compararon tigeciclina frente a imipenem para el tratamiento de IIAc mostrando una tasa de curación del 80,2% para tigeciclina vs. 81,5% para imipenem-cilastatina, por lo que tigeciclina cumplió criterios de no inferioridad.

El mismo año, Oliva *et al.* (281) publicaron los resultados de otro EC fase 3 donde compararon tigeciclina frente imipenem. Las tasas de curación de tigeciclina frente imipenem fueron del 73,5 vs. 78,2, sin diferencias significativas.

Posteriormente, Chen *et al.* (282) evaluaron la eficacia y seguridad de tigeciclina frente a imipenem, los resultados obtenidos de curación de tigeciclina frente a imipenem fueron del 86.5% vs. 97.6% respectivamente, sin diferencias significativas.

Otros estudios han comparado tigeciclina frente ceftriaxona más metronidazol, mostrando no inferioridad (283, 284). En el primero, realizado por Towfigh *et al.* (283) la tasa de curación CE fue del 70,4% con tigeciclina vs. 74,3% con ceftriaxona más metronidazol. En el segundo, publicado por Qvist *et al.* (284) las tasas de curación de tigeciclina vs. ceftriaxona más metronidazol fueron del 81,8% vs. 79,4% respectivamente.

**Tabla 22. Eficacia y seguridad de tigeciclina en IIAc en ensayos clínicos**

Autor principal (año)	Tipo de estudio	N	Tigeciclina (mg)	Comparador	Respuesta clínica (p)	Efectos adversos <sup>a</sup> (p)
<b>Babinchak</b> (2005) (124)	2 EC fase 3/ doble ciego/ aleatorizado/ controlado/ multicéntrico	1642 (1382 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h	Imipenem- cilastatina	NS	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Oliva</b> (2005) (281)	Fase 3/ doble ciego/ aleatorizado/ controlado/ multicéntrico	834 (692 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h	Imipenem- cilastatina	NS	0,037 <sup>b</sup>
<b>Chen</b> (2010) (282)	Fase 3/ abierto/ aleatorizado/ multicéntrico	199 (164 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h	Imipenem- cilastatina	NS	<0,005
<b>Towfigh</b> (2010) (283)	Fase 3b/4/ multicéntrico/ abierto/ aleatorizado	473 (376 CE)	100 mg inicial y luego 50 mg/12h	Ceftriaxona + metronidazol	NS	0,014 <sup>c</sup>
<b>Qvist</b> (2012) (284)	Fase 3b/4/ multicéntrico/	473 (387	100 mg inicial y luego	Ceftriaxona + metronidazol	NS	NS

abierto/ aleatorizado	CE)	50 mg/12h
--------------------------	-----	-----------

<sup>a</sup>Náuseas y vómitos; <sup>b</sup>Sólo para vómitos; <sup>c</sup>Sólo para náuseas; CE: clínicamente evaluable;

NS: no significativo

### 1.2.7.3. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Tigeciclina ha sido aprobada sólo por la FDA para el tratamiento de NAC. La EMA no ha aprobado tigeciclina para esta indicación. En varios EC, tigeciclina se comparó frente a levofloxacino cumpliendo criterios de no inferioridad. Respecto a efectos adversos, se observó una mayor incidencia de náuseas y vómitos en los pacientes de la rama de tigeciclina.

El EC pivotal publicado por Tanaseanu *et al.* (125) en 2008 integra dos estudios de fase 3, que incluían 846 pacientes, donde compararon el uso de tigeciclina frente a levofloxacino. La respuesta CE de tigeciclina y levofloxacino fue similar, siendo 89,7% vs. 86,3%, respectivamente.

Un año más tarde, Tanaseanu *et al.* (285) describieron los resultados de otro EC comparando tigeciclina frente a levofloxacino, obteniendo de nuevo respuestas similares en los dos grupos y cumpliendo los criterios de no inferioridad. La respuesta CE para tigeciclina fue de 88,9% y de 85,3% para levofloxacino.

El mismo año, Bergallo *et al.* (286) publicaron los resultados de otro EC comparando tigeciclina frente a levofloxacino, donde tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tigeciclina vs. levofloxacino, siendo la tasa de respuesta clínica de 90,6% vs. 87,2%.

En 2012, Ramírez *et al.* (287) publicaron un ensayo clínico en NAC donde se evaluó el tiempo necesario para hacer terapia secuencial con levofloxacino oral. En los pacientes CE

la proporción de este cambio fue de 89,9% para tigeciclina y 87,8% para levofloxacino, con un tiempo medio necesario de 5 días. Las tasas de curación fueron de 96,8% para tigeciclina y 95,6% para levofloxacino, sin diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 23. Eficacia y seguridad de tigeciclina en NAC en ensayos clínicos**

<b>Autor principal (año)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>N</b>	<b>Tigeciclina (mg)</b>	<b>Comparador</b>	<b>Respuesta clínica p</b>	<b>Efectos adversos <sup>a</sup> P</b>
<b>Tanaseanu</b> (2008) (125)	2 EC fase 3/ doble ciego/ aleatorizado/ multicéntrico	846 (574 CE)	100 inicial 50/12h	Levofloxacino 500 mg/12h	NS	<0,01
<b>Tanaseanu</b> (2009) (285)	Fase 3/ doble ciego/ aleatorizado/ multicéntrico	434 (280 CE)	100 inicial 50/12h	Levofloxacino	NS	<0,01
<b>Bergallo</b> (2009) (286)	Fase 3/ doble ciego/ multicéntrico/ aleatorizado	418 (294 CE)	100 inicial 50/12h	Levofloxacino	NS	≤0,05
<b>Ramírez</b> (2012) (287)	Fase 3/ doble ciego/ multicéntrico/ aleatorizado	425 (294 CE)	100 inicial 50/12h	Levofloxacino	NS	---

<sup>a</sup> Náusea y vómitos; CE: clínicamente evaluable; NS: no significativo

### 1.2.8. Tigeciclina en la práctica clínica habitual y usos fuera de indicación (*off label*)

#### a) Tigeciclina en condiciones de práctica clínica habitual

Existen varios estudios publicados, series de casos clínicos o casos clínicos aislados que describen el uso de tigeciclina en condiciones de práctica clínica habitual. En la mayoría de ellos, la prescripción de tigeciclina fue para el tratamiento de infecciones producidas por MMR.

Muñoz-Price *et al.* (288), en 2006, publicó una serie de cuatro casos clínicos donde se utilizó tigeciclina para el tratamiento de infecciones por SARM, obteniéndose un éxito terapéutico del 100%. Se trataba de tres episodios de sepsis que ocurrieron en pacientes sometidos a HD y se resolvieron favorablemente tras el tratamiento con tigeciclina, que se instauró tras fracaso con antibióticos como vancomicina o daptomicina. El cuarto caso fue una neumonía necrosante con abscesos múltiples y empiema bilateral que se trató inicialmente con vancomicina y posteriormente con quinupristina-dalfopristina, que se suspendió debido a un exantema, resolviéndose finalmente la infección con un tratamiento que incluía tigeciclina, toracocentesis y toracotomía con decorticación.

Otro caso publicado por Saner *et al.* (289) en el 2006, se trató de una neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM) también por SARM en un paciente con trasplante hepático. Tras fracaso terapéutico con vancomicina y linezolid sin mejoría se cambió el tratamiento a tigeciclina que logró la erradicación del microorganismo tras 3 semanas de tratamiento.

En 2007 se publicaron dos casos de infección causada por ERV tratada con tigeciclina. Swoboda *et al.* (290) describieron un caso de shock séptico por ERV, que finalmente acabó en éxito clínico y microbiológico. De la misma manera, Jenkins *et al.* (291) describieron un caso de infección por ERV, pero en este caso la infección fue una

endocarditis que se desarrolló en un paciente que previamente había tenido un shock séptico secundario a una infección por catéter periférico tratada con vancomicina y meropenem. Tras el crecimiento de *E. faecium*, el paciente fue tratado con tigeciclina más daptomicina siendo éxito terapéutico.

Schafer *et al.* (292), también en 2007, publicaron una serie de 25 casos clínicos en el contexto de NAVM y/o bacteriemia por ABMR, en el que se obtuvo éxito terapéutico en el 84%.

En el artículo publicado en 2007 por Curcio *et al.* analizaron el uso de tigeciclina durante el mes posterior a su aprobación (293). Se evaluaron las prescripciones de tigeciclina en 69 pacientes con infecciones graves en 15 instituciones. El 21% de pacientes recibieron tigeciclina para indicaciones aprobadas y el 79% para uso *off label*. La indicación más frecuente, dentro de las no aprobadas, fue la NAVM. La etiología de las infecciones fue establecida en 32 pacientes, y en todos ellos el patógeno aislado fue *Acinetobacter spp.*. Se obtuvo un éxito clínico en el 86% de los pacientes. Se obtuvo éxito en el 100% de las indicaciones aprobadas, en el 92% de las indicaciones no aprobadas pero con respaldo científico, y en el 63% en las indicaciones no aprobadas y escaso respaldo científico.

Existe en la literatura un estudio realizado por Daly *et al.* (294) describiendo la respuesta terapéutica al tratamiento con tigeciclina más ciprofloxacino en una paciente que desarrolló neumonía con empiema producida por KPC. Inicialmente se obtuvo una mejoría de la neumonía, pero posteriormente el tratamiento con tigeciclina fracasó debido a un aumento de la CMI de 0,75 a 2 mg/L.

También se recogen en la literatura varias comunicaciones sobre el tratamiento de bacteriemias con tigeciclina.

Cunha *et al.* (2007) (295) describieron 9 casos de bacteriemia ( 3 casos por *K. pneumoniae* MR, 3 casos por *K. pneumoniae*, 1 caso por *P. mirabilis*, 1 caso por *Enterobacter*

*agglomerans* y 1 caso por *Gemella morbillorum*), que se resolvieron tras la instauración del tratamiento de tigeciclina en monoterapia. La pauta empleada fue de 100 mg seguido de 50 mg/12h para los casos de *K. pneumoniae*. Para el resto se utilizó una dosis de 100 mg una vez al día. El resultado fue favorable en todos los casos.

En otro caso clínico publicado por Cunha *et al.* (296) describieron el éxito terapéutico en el caso de una infección del tracto urinario (ITU) nosocomial producida por *K. pneumoniae* y *Enterobacter aerogenes* MR. En este caso tigeciclina se utilizó en dosis más altas de las habituales (200 mg/24h). La justificación del uso de dosis más altas residió en el hecho de que sólo el 15-22% de la tigeciclina administrada se encuentra en forma activa en orina, siendo probable que no se consigan concentraciones superiores a la CMI en el caso de algunos patógenos nosocomiales. Por lo tanto se postuló que en infecciones urinarias nosocomiales podrían ser necesarias dosis de tigeciclina más elevadas.

Peleg *et al.* (141) describieron dos casos de bacteriemia por *A. baumannii* en dos pacientes mientras se usaba tigeciclina para otras indicaciones.

En otro estudio realizado por Cobo *et al.* (2008) (297) mostraron el éxito terapéutico con tigeciclina, asociada a colistina inicialmente, y posteriormente en monoterapia, en un paciente con bacteriemia postquirúrgica por *K. pneumoniae* MR productora de  $\beta$ -lactamasas VIM-1 (MBL) y SHV-12 (BLEE), tras el fracaso de las terapias convencionales.

En otro estudio publicado en el 2008 por Khanna *et al.* (298) donde describieron el caso de un paciente con absceso hepático que se resolvió favorablemente tras 9 días de tratamiento con tigeciclina en un paciente que había sido tratado previamente sin éxito con piperacilina-tazobactam, vancomicina y gentamicina, y posteriormente con linezolid vía oral.

Krueger *et al.* (2008) (299) describieron el caso de una urosepsis con fallo multiorgánico producida por *E.coli* productor de BLEE tratada inicialmente con meropenem. Sólo se resolvió totalmente tras el cambio de tratamiento a tigeciclina.

Anthony *et al.* (252) realizaron un estudio que incluía 18 pacientes que recibieron tigeciclina para el tratamiento de infecciones graves en varias localizaciones, causadas por bacilos gramnegativos MR. Se observó resistencia en una cepa de *A. baumannii* i persistencia de bacteriemia por *A. baumannii*, *E. coli* i *K. pneumoniae* en varios casos durante el tratamiento. Los resultados sugirieron que el conocimiento de la CMI para *A. baumannii* previo al tratamiento podría predecir el resultado clínico.

Swoboda *et al.* (300) realizaron un estudio observacional retrospectivo, que incluía un total de 70 pacientes que presentaban sepsis grave o shock séptico. El diagnóstico más frecuente fue IIA (50%). El tratamiento se realizó con tigeciclina, asociada a otros antibióticos en un 76%, de los cuales el 41,4% se asoció a carbapenémicos. Los microorganismos asociados a la infección fueron grampositivos en la mayoría de los casos. En concreto, ERV fue el causante de infección en un 21% de pacientes y SARM en un 6%. Al realizar el análisis multivariado, las únicas variables consideradas predictoras de mortalidad fueron la puntuación APACHE II y la terapia de diálisis renal. La mortalidad fue del 30%.

En el caso clínico publicado por Evagelopoulou *et al.* (301) documentaron el éxito terapéutico con tigeciclina en el tratamiento de una mediastinitis post-bypass coronario producida por *K.pneumoniae* productora de MBL resistente a carbapenémicos.

Karageorgopoulos *et al.* (250), en 2008, realizaron una revisión de tigeciclina en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* spp. MR. Se incluyeron 22 estudios con un total de 2384 *Acinetobacter* spp. Se identificaron 8 estudios donde se evaluó la efectividad de tigeciclina (2 series retrospectivas y seis comunicaciones de casos clínicos) que incluían



un total de 42 pacientes en los que la especie infectante se identificó como *A. baumannii* excepto en tres casos (250). Se trataba de infección respiratoria (31 casos, en 4 de ellos además con bacteriemia), bacteriemia (4 casos), osteomielitis (2 casos) y meningitis, mediastinitis, celulitis, ITU y IIA en un paciente en cada caso. La mayoría eran pacientes críticos con tratamiento concomitante en el 66,7%. La respuesta clínica fue favorable en el 76% de los pacientes. Los autores de la revisión concluyeron que no podían extraerse conclusiones firmes debido al reducido número de pacientes y al factor de confusión de la administración concomitante de otros antibióticos.

Otro estudio realizado en 2008 por Gallagher *et al.* (302) en el que se analizaron una serie de casos clínicos donde se identificaron 29 pacientes con infecciones producidas también por *A. baumannii* los resultados con tigeciclina no fueron prometedores (302). En 5 de los casos coexistía infección por *P.aeruginosa* concomitantemente. Se trató de 15 casos de neumonía (3 además con bacteriemia), 6 casos de bacteriemia, 3 ITU, 3 infecciones de herida, 1 traqueobronquitis y 1 IIA. Se obtuvo una respuesta clínica favorable en 8 pacientes (28%)(302).

Un artículo publicado en 2008 por Sopirala *et al.* recogía seis pacientes con neumonía por *A. baumannii* postrasplante de pulmón (303), tres de ellas tratadas con tigeciclina y colistina endovenosa e inhalada. De estos tres casos, solamente uno presentó resolución clínica.

Curcio *et al.* (304), en 2009, realizaron un estudio prospectivo observacional multicéntrico en pacientes críticos con NAVM por *Acinetobacter* spp. MR. Se incluyeron un total de 73 pacientes. El 8% presentaba NAVM y bacteriemia. El 62% habían recibido antibióticos previamente y en el 37% se administró tigeciclina concomitante con otros antibióticos. Todos los aislados de *Acinetobacter* spp. MR eran sensibles a tigeciclina. Se obtuvo un éxito terapéutico del 69,9%. Se realizó un modelo predictivo de regresión logística donde

se obtuvo como variables predictoras negativas la edad > 67 años y utilizar otro método diferente al lavado broncoalveolar para el muestreo respiratorio. El 33% de los pacientes con bacteriemia se curaron. La tasa de mortalidad fue del 33%.

En el mismo año, Poulakou *et al.* (305) publicaron un estudio observacional retrospectivo donde compararon la el tratamiento de tigeciclina en monoterapia y en terapia combinada frente a MMR (*A. baumannii* y *K. pneumoniae*). Se incluyeron 45 pacientes. Las indicaciones fueron: 21 casos de NAVM y neumonía asociada a la asistencia sanitaria, 10 casos de bacteriemia y 14 infecciones quirúrgicas. La eficacia global fue del 80%, siendo superior en el grupo de monoterapia con un 81,8% de eficacia y el 78,3% con terapia combinada. Hubo más sobreinfecciones en pacientes en tratamiento con tigeciclina en monoterapia, 31,8%, frente el 13% cuando se utilizó en combinación. Finalmente sugirieron que tigeciclina representaba una opción a tener en cuenta para el tratamiento de patógenos MR.

Jamal *et al.* (306) realizaron un estudio de 3 brotes epidémicos por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes críticos. En el primer brote no se utilizó tigeciclina y la mortalidad fue del 50%. En el segundo y tercer brote se administró tigeciclina y la mortalidad global observada fue del 16,7%. El tratamiento con tigeciclina más una minuciosa estrategia de descontaminación determinó resultados favorables.

Gordon *et al.* (2009) (251) describieron un estudio donde se demostró poca correlación entre la respuesta clínica y microbiológica en pacientes con infecciones por ABMR. Se incluyeron 34 paciente con infecciones por ABMR. En el 44% se utilizó tigeciclina en monoterapia. Se obtuvo una respuesta clínica favorable del 68% y microbiológica del 29,4%. En el 56% de bacteriemias la respuesta clínica y microbiológica fue favorable. La mortalidad cruda a los 30 días fue del 41%.

Curiel *et al.* (307) analizaron la experiencia con tigeciclina en el tratamiento de MMR en pacientes críticos. Se analizaron 44 tratamientos. En la mayoría la localización más frecuente de infección fue el tracto respiratorio. Las indicaciones según ficha técnica fueron únicamente en un 27,9%, es decir, se utilizó de manera más frecuente en indicaciones *off-label*. El patógeno más frecuente fue *A. baumannii* y en el 74,4% se utilizó tigeciclina en combinación con otros antibióticos, sobretodo asociada a colistina. Se observó una respuesta clínica favorable en el 67,4% y microbiológica en el 37,2%.

Metan *et al.* (308) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de definir los pacientes que recibieron tigeciclina para el tratamiento de *A.baumannii* resistente a carbapenémicos. Se obtuvo una respuesta clínica favorable en el 81% de los pacientes. La mortalidad cruda fue del 19,1%.

En otro estudio retrospectivo de 51 pacientes publicado por García-Cabrera *et al.* (309) que recogieron infecciones nosocomiales por MMR con el objetivo de evaluar la tasa de sobreinfecciones durante el tratamiento con tigeciclina, se obtuvo una tasa de flora emergente del 23,5%, siendo *P.aeruginosa* el microorganismo aislado con mayor frecuencia (58,5%). El 41,6% de pacientes con sobreinfecciones fallecieron.

Bassetti *et al.* (310) publicaron una serie de casos clínicos (n=207) donde demostraron una respuesta favorable tanto clínica como microbiológica en pacientes con infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Tigeciclina se utilizó en pacientes quirúrgicos, onco-hematológicos y críticos. En la mayoría de pacientes, el tratamiento con tigeciclina fue dirigido y el 22% se utilizó en terapia combinada, principalmente asociada a colistina. El éxito clínico fue del 73% (principalmente para IPTB y IIA) y microbiológico del 78%.

Curcio *et al.* (311), en 2011, analizaron la prescripción de tigeciclina en 209 pacientes en un estudio multicéntrico. El 68,5% de pacientes recibieron tigeciclina para indicaciones *off label*, siendo la más frecuente la NAVM. Los patógenos más frecuentes fueron *A.*

*baumannii* (54,5%), SARM (12%) y enterobacterias BLEE (10%). Se obtuvo un éxito terapéutico del 69% y una tasa de mortalidad del 35,5%.

Kuo *et al.* (312) evaluaron el uso de tigeciclina tras su introducción en el hospital. Se incluyeron 66 pacientes. En más del 80% de pacientes se utilizó tigeciclina para indicaciones *off label*, siendo la NIH la más frecuente. Más de la mitad de los pacientes eran críticos. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *A. baumannii* (66,7%). Se consiguió una respuesta favorable en el 30,3% de pacientes, siendo mayor para las indicaciones aprobadas (66,7%) frente a la neumonía intrahospitalaria (NIH) (18,4%). Se observaron sobreinfecciones en el 22,7% de pacientes. Los resultados desfavorables se atribuyeron a las características de los pacientes, edad más avanzada y más comorbilidades.

En otro estudio retrospectivo realizado por Guner *et al.* (313), que incluía 33 pacientes con infección por *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenémicos, se obtuvo una respuesta clínica favorable en 23 pacientes (69,7%). En 13 pacientes (39,3%) se aisló flora emergente siendo *P.aeruginosa* el patógeno aislado con mayor frecuencia. La mortalidad a los 30 días fue del 57,6%, considerándose atribuible el 24,4%.

En el 2012, Shin *et al.* (314) realizaron un estudio retrospectivo que incluía 27 pacientes evaluando la erradicación microbiológica y efectividad clínica de tigeciclina frente a ABMR en pacientes graves, incluyendo NAVM. La mayoría (26 pacientes) habían sido tratados con antibióticos previamente al inicio de tigeciclina y la mayoría con más de 2 antibióticos previos. La terapia combinada mostró mejores resultados clínicos y microbiológicos, sin significación estadística. En el 54,4 % se utilizó tigeciclina en monoterapia. En pacientes con bacteriemia, se obtuvo una erradicación microbiológica del 87,5% y respuesta clínica del 62,5%. Se obtuvo una efectividad clínica del 63%, relativamente baja respecto la

erradicación microbiológica que fue del 85,2%, probablemente debido a sobreinfecciones y a bacteriemia. La mortalidad fue del 51,9%.

Se han realizado varios estudios observacionales prospectivos evaluando la respuesta del tratamiento con tigeciclina en pacientes críticos y no críticos.

Álvarez *et al.* (315) realizaron un estudio observacional retrospectivo de cohortes evaluando las diferencias en el uso de tigeciclina entre pacientes críticos y no críticos. Se incluyeron 103 pacientes. Los pacientes que recibieron tigeciclina en UCI presentaron un mayor nivel de gravedad y una peor evolución clínica frente a los no críticos.

Eckmann *et al.* (316) realizaron un estudio prospectivo y multicéntrico evaluando la eficacia de tigeciclina en pacientes críticos en condiciones de práctica clínica habitual. Se incluyeron 656 pacientes. La respuesta clínica favorable fue del 81,3% en pacientes en monoterapia frente el 69,7% con terapia combinada. La mortalidad fue del 19%, únicamente en 1 caso se atribuyó al tratamiento con tigeciclina. Se confirmó la eficacia y seguridad de tigeciclina en pacientes críticos, de edad avanzada y con infecciones complicadas tras fracaso a tratamientos previos.

Maseda *et al.* (317), en 2013, realizaron un estudio en nuestro país centrándose en pacientes críticos, donde se evaluó el uso de tigeciclina en pacientes con IIA nosocomial grave. Se evaluaron un total de 23 pacientes. En el 56,5% de los cuales se diagnosticó sepsis grave y en el 43,5% presentaron shock séptico. La enfermedad concomitante predominante fue la oncológica. La puntuación SAPS III a las 24h del diagnóstico fue de 57,5. El patógeno más frecuentemente aislado fue *E. coli*. El 95,7% recibieron tigeciclina en combinación con otros antibióticos. La duración media de tratamiento fue de 8,5 días. Se determinó un resultado empírico adecuado en el 95% de los casos con una tasa de respuesta favorable en el 78%. No se evidenció fracaso del tratamiento en ningún paciente. La mortalidad fue del 21,7%, no atribuible al tratamiento.

Montravers *et al.* (318), en 2014, realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional en pacientes críticos. Las principales indicaciones fueron IIA (56%) y IPTB (19%). El 76% fueron infecciones nosocomiales (12% bacteriemias). El 67% recibieron tigeciclina en combinación. La media de tratamiento fueron 9 días. Concluyeron que la tasa de respuesta clínica satisfactoria con tigeciclina fue comparable con otros estudios, obteniéndose una respuesta clínica favorable del 60% al finalizar el tratamiento y del 53% de curación 7 días después de finalizar el tratamiento con tigeciclina.

Bodmann *et al.* (319) publicaron un estudio multicéntrico donde incluyeron 1025 pacientes, la mayoría (93,6%) con comorbilidades. Aproximadamente el 95% de pacientes recibieron dosis de tigeciclina de acuerdo a ficha técnica. Principalmente, los pacientes recibieron tigeciclina para indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras (67,9%). El éxito clínico se observó en el 74,2% de los pacientes. Los pacientes en tratamiento con tigeciclina en monoterapia tuvieron una mayor tasa de curación que los que se trataron con terapia combinada. La mortalidad global fue del 20%. Como conclusión a este estudio, tigeciclina presentó una buena seguridad y tolerabilidad.

Avkan-oguz *et al.* (2013) (320) realizaron un estudio de cohortes evaluando la eficacia de tigeciclina en el tratamiento de IPTBc y IIAc. Se analizaron un total de 107 pacientes, 67 con IPTBc y 40 con IIAc. Se evaluaron las dos cohortes por separado.

En la cohorte de IPTBc la tigeciclina se utilizó de manera empírica en el 50,7% de pacientes. En el 73,1% se obtuvo una respuesta favorable. La tasa de sobreinfección fue del 14,9%.

En la cohorte de IIAc la tigeciclina se utilizó de manera empírica en el 37,5%. En el 85% se obtuvo una respuesta favorable. La tasa de sobreinfección fue del 7,5%.

Comparativamente entre las dos cohortes, la respuesta al tratamiento fue mejor y de menor duración en la IIAc.

En un estudio realizado en 2013 por Lee *et al.* (254) evaluaron la eficacia de tigeciclina, en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, en pacientes con infecciones por ABMR relacionadas con la asistencia sanitaria. Realizaron un estudio comparativo de casos-controles, de pacientes en tratamiento con tigeciclina frente a no-tigeciclina. Se obtuvo un resultado desfavorable significativamente inferior en el grupo de tigeciclina. Las variables predictoras de respuesta favorable fueron el tratamiento con tigeciclina y erradicación microbiológica. No se encontraron diferencias en mortalidad.

En 2013, Bassetti *et al.* (321) describieron el perfil de prescripción de tigeciclina en la práctica clínica habitual. Los datos se obtuvieron mediante la evaluación de cinco estudios observacionales europeos llevados a cabo entre julio del 2006 y octubre del 2011. Se incluyeron un total de 1782 pacientes, con una edad media de 63,4 años. El 56,4% eran pacientes críticos. El 80,2% habían recibido tratamiento previamente y el 91% tenían  $\geq 1$  comorbilidades. La mayoría de pacientes recibieron tigeciclina para indicaciones aprobadas (58,3%), siendo para IPTB (14,25%) y IIA (44,05%). Tigeciclina se prescribió como primera línea de tratamiento en el 36,3% de los pacientes y en un 50,4% en monoterapia. La respuesta clínica fue del 79,6% en IPTB y del 77,4% en IIA.

De la revisión anterior, a su vez se publicaron dos artículos evaluando la eficacia de tigeciclina en las IPTB y las IIA por separado.

Montravers *et al.* (322) describieron los datos obtenidos sobre la eficacia de tigeciclina en la cohorte de 254 pacientes con IPTBc y una media de edad de más de 60 años. Más de la mitad presentaban infección nosocomial y el 34% eran pacientes críticos. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *S. aureus* (52.7%), siendo el 32% de las infecciones polimicrobianas. Más del 70% recibieron tigeciclina en monoterapia. La respuesta clínica fue del 79,6% cuando se administró tigeciclina en dosis habituales y del 86,7% cuando se administró tigeciclina en monoterapia.

Eckmann *et al.*(323) describieron los datos obtenidos sobre la eficacia de tigeciclina en la cohorte de pacientes con IIAC. Se incluyeron 785 pacientes con una edad media de 63 años. En un 65% la etiología de la infección fue nosocomial y un 56% eran pacientes críticos. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *E. coli* (41%) y *E. faecium* (40%) y el 49% de las infecciones fueron polimicrobianas. Más de la mitad de pacientes recibieron tigeciclina en monoterapia. Se alcanzó una respuesta clínica global del 77%.

Las dos revisiones mencionadas de los estudios observacionales europeos, tanto de IPPBc como IIAC, mostraron que tigeciclina fue la primera opción de tratamiento en aproximadamente el 30% de los casos y se utilizó en monoterapia en más de la mitad de los pacientes. Los principales motivos de uso de tigeciclina fueron fracaso a tratamiento antibiótico previo, cobertura de amplio espectro y sospecha de patógenos resistentes (321).

En el estudio realizado por Kim *et al.* (324) en 2013, describieron una serie de 9 casos clínicos de bacteriemias por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos. Los resultados no fueron satisfactorios, presentándose 6 casos de fallecimiento, 5 de ellos (56% del total de pacientes de la serie) relacionado con la infección. Los tres pacientes con resultado favorable estaban en tratamiento concomitante con otros antibióticos.

Otro estudio realizado en 2014 por Wu *et al.* (325) evaluando el uso y efectividad de tigeciclina en una cohorte de 133 pacientes. La neumonía fue la indicación más frecuente y ABMR fue el microorganismo aislado más a menudo. Se obtuvo un resultado clínico favorable en el 50%. Como factor predictivo de resultado clínico negativo fue el ingreso en UCI.

Posteriormente, en 2015, Liou *et al.* (326) describieron la efectividad de tigeciclina para el tratamiento de la bacteriemia secundaria a *Acinetobacter* spp. y los factores relacionados



con el fracaso terapéutico. Se trató de un estudio retrospectivo de casos-controles. Los resultados obtenidos demostraron que tigeciclina no fue mejor que los antibióticos comparadores para el tratamiento de la bacteriemia secundaria a *Acinetobacter* spp.

En 2016, Wu *et al.* (327) llevaron a cabo un estudio retrospectivo donde analizaron resultados clínicos al administrar tigeciclina en pacientes con neumonía nosocomial resistente a carbapenémicos tras tratamiento empírico previo. Se incluyeron un total de 31 pacientes. El microorganismo aislado mayoritario fue *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (67,7%). A 20 pacientes (64,5%) se les administraron dosis altas de tigeciclina (200 mg, seguido de 100 mg/12h) y al resto dosis habituales (100 mg, seguido de 50 mg/12h). Las variables asociadas con fracaso terapéutico fueron pacientes más graves (evaluados con la escala APACHE II) y una mayor duración de tratamiento previo. Tigeciclina en dosis altas se asoció a un mayor éxito terapéutico y a una menor mortalidad. La tasa de curación y de erradicación microbiológica fue del 48,4% y 61,3, respectivamente. La mortalidad cruda fue del 45,2%.

Recientemente, en 2017, Torres *et al.* (328) realizaron un estudio de cohortes analizando los factores relacionados con la efectividad y la mortalidad de los pacientes con IIA post quirúrgica tratados con tigeciclina. Se analizaron 61 pacientes, de los que 50 (82%) evolucionaron hacia la curación y 11 (18%) fallecieron. Todas las muertes ocurrieron en pacientes con neoplasias con cirugía, 7 de ellos se asociaron con infección por *K. pneumoniae* BLEE (n= 4) y *E. coli* BLEE (n= 3) que estaban en tratamiento con tigeciclina y amikacina. En el análisis bivariado se asociaron significativamente al fallecimiento del paciente un índice de Charlson >6, un pH venoso <7,30 y la leucocitosis >20.000 cel/mm<sup>3</sup>.

A continuación se muestra una tabla resumen de los estudios previamente descritos sobre el uso de tigeciclina en condiciones de práctica clínica habitual (**Tabla 24**)

**Tabla 24. Casos y estudios publicados sobre el uso de tigeciclina en la práctica clínica habitual**

<b>Autor (año)</b>	<b>Tipo de estudio/ indicación/ patógeno</b>	<b>N</b>	<b>Tigeciclina (mg)</b>	<b>Respuesta clínica vs. microbiológica (observaciones)</b>
<b><u>Casos clínicos</u></b>				
<b>Muñoz-Price et al. (2006) (288)</b>	Serie de casos/ infecciones invasoras con bacteriemia secundaria/ SARM	4	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h (dosis más altas en 1 caso)	Éxito 100% (Tras fracaso previo de vancomicina, linezolid, quinupristin-dalfopristin y/o daptomicina)
<b>Saner et al. (2006) (289)</b>	Caso clínico/ NAVM y sepsis en paciente con trasplante hepático/ SARM	1	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Éxito (Tras fracaso con vancomicina y linezolid. Flora emergente <i>S.maltophilia</i> y <i>K. pneumoniae</i> )
<b>Swoboda et al. (2007) (290)</b>	Caso clínico/ shock séptico/ ERV	1	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Éxito
<b>Jenkins et al. (2007) (291)</b>	Caso clínico/ endocarditis/ ERV	1	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h más daptomicina	Éxito (70 días de tratamiento, tras tratamiento con vancomicina y linezolid)
<b>Schafer et al. (2007) (292)</b>	Serie de casos/ NAVM y/o bacteriemia/ ABMR	25	Dc 100 mg, Dm 25-50 mg/24h Concomitante colistina nebulizada y/o imipenem- cilastatina ev y/o colistina ev	84%
<b>Daly et al. (2007) (294)</b>	Caso clínico/ neumonía con empiema/ KPC	1	Tigeciclina más ciprofloxacino tras fracaso con linezolid	Fracaso (aumento de la CMI)
<b>Cunha et al. (2007) (295)</b>	Casos clínicos/ bacteriemia	9	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h ( <i>K.pneumoniae</i> MR) Y 100 mg/24h (el resto de casos)	Curación

<b>Cunha et al. (2007)</b> (296)	Caso clínico/ ITU/ <i>K. pneumoniae</i> y <i>E.aerogenes</i>	1	200 mg/24h	Éxito
<b>Peleg et al. (2007)</b> (141)	Casos clínicos/ bacteriemia/ <i>A. baumannii</i>	2	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Fracaso
<b>Cobo et al. (2008)</b> (297)	Caso clínico/ bacteriemia/ <i>K.pneumoniae</i> MR (VIM-1 y SHV-12)	2	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Éxito
<b>Khanna et al. (2008)</b> (298)	Caso clínico/ absceso hepático/ SARM	1	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Éxito (tras fracaso con piperacilina-tazobactam, vancomicina, gentamicina y linezolid.)
<b>Krueger et al. (2008)</b> (299)	Caso clínico/ urosepsis/ <i>E.coli</i> BLEE	1	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Éxito (tras fracaso con meropenem)
<b>Evagelopoulou et al. (2008)</b> (301)	Caso clínico/ mediastinitis por <i>K.pneumoniae</i>	1	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Éxito
<b>Gallagher et al. (2008)</b> (302)	Serie de casos/ Infecciones por <i>A. baumannii</i>	29		28% (Mortalidad 79%)
<b>Sopirala et al. (2008)</b> (303)	Serie de casos/ neumonía/ ABMR	3	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h más colistina ev y nebulizada	1 caso resuelto
<b>Kim et al. (2013)</b> (324)	Serie de casos clínicos/ bacteriemias/ <i>A.baumannii</i> resistente a carbapenémicos	9	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	3 casos resueltos

### Estudios clínicos

<b>Curcio et al. (2007)</b> (293)	Estudio sobre el uso inicial de tigeciclina en Argentina durante el primer mes posterior a su lanzamiento	69	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	86%
<b>Anthony et al. (2008)</b> (252)	Estudio retrospectivo/ infecciones graves en varias localizaciones/	18	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	36,8% (emergencia de bacteriemias secundaria en algunos

	bacilos gramnegativos			pacientes)
	MR			
<b>Swoboda et al. (2008)</b> (300)	Estudio observacional retrospectivo en pacientes críticos/ sepsis grave o shock séptico	70	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h + carbapenémico o piperacilina o quinolona o cefalosporina 3 <sup>a</sup> generación o colistina o amikacina o tobramicina o vancomicina	Mortalidad 30% (los factores predictores de mortalidad gravedad de los pacientes y diálisis renal)
<b>Curcio et al. (2009)</b> (304)	Estudio prospectivo observacional multicéntrico/ NAVM/ <i>Acinetobacter</i> spp.	73	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	69,9%
<b>Poulakou et al. (2009)</b> (305)	Estudio observacional retrospectivo/ infecciones ABMR y <i>K. pneumoniae</i> MR	45	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	80%
<b>Jamal et al. (2009)</b> (306)	Estudio de 3 brotes de <i>A. baumannii</i> resistente a carbapenémicos en pacientes críticos	24	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Mortalidad del 16,7% (1º brote sin tigeciclina 50% de mortalidad)
<b>Gordon et al. (2009)</b> (251)	Estudio retrospectivo/ ABMR	34	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	68% (mortalidad 41%)
<b>Curiel et al. (2010)</b> (307)	Estudio observacional/ infecciones por MMR	44	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	67,4% y 37,2%
<b>Álvarez et al. (2010)</b> (315)	Estudio observacional retrospectivo de cohortes/ pacientes críticos	103	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Fracaso pacientes críticos vs. no críticos: 58,8% vs. 21,7%
<b>Metan et al. (2010)</b> (308)	Estudio retrospectivo	21	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	81% y 50% (mortalidad cruda a los 30 días 19,1%)
<b>García-Cabrera et al. (2010)</b> (309)	Estudio retrospectivo observacional/ infecciones nosocomiales por MMR	51	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	Se evaluó la tasa de sobreinfección (23,5%)
<b>Bassetti et al.</b>	Estudio prospectivo	207	Dc 100 mg,	73% y 78%

<b>(2010)</b> (310)	observacional/ infecciones nosocomiales		Dm 50 mg/12h	
<b>Curcio et al. (2011)</b> (311)	Estudio multicéntrico/ pacientes críticos/ infecciones varias	209	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	69% (mortalidad 35,5%)
<b>Kuo et al. (2011)</b> (312)	Estudio observacional retrospectivo/ ancianos y pacientes críticos/ infección por ABMR	66	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	30,3%
<b>Guner et al. (2011)</b> (313)	Estudio retrospectivo/ infección por <i>Acinetobacter</i> spp.	33	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	69,7% y 50% (mortalidad del 57,6% y atribuible el 24,2%)
<b>Eckmann et al.</b> <b>(2011)</b> (316)	Estudio prospectivo multicéntrico/ pacientes críticos/ IPTB y IIA	656	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	81,3% en monoterapia y el 69,7% en terapia combinada
<b>Bodmann et al.</b> <b>(2012)</b> (319)	Estudio prospectivo/ pacientes críticos	1025	Dc 100 mg (94,8%), el resto de 50 a 200 mg; Dm 50 mg/12h (93,5%), el resto 25- 150 mg	74,2%
<b>Shin et al. (2012)</b> (314)	Estudio retrospectivo/ Pacientes críticos/ ABMR	27	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	63% vs. 85,2%
<b>Avkan-oguz et al.</b> <b>(2013)</b> (320)	Estudio prospectivo observacional/ IPTB y IIA	107 (67 con IPTBc y 40 con IIAc)	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	73,1% en IPTBc 85% en IIAc
<b>Maseda et al.</b> <b>(2013)</b> (317)	Estudio pospectivo observacional/ IIA/ pacientes críticos	23	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	78% (mortalidad 21,7%)
<b>Lee et al. (2013)</b> (254)	Estudio retrospectivo caso control/ infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria/ ABMR	386 Tigeciclina (266) vs no- tigeciclina (120) (imipenem- cilastatina + sulbactam)	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	69,2 vs. 50% (<0,001) (mortalidad 55,3 vs. 53,3%, NS)

<b>Montravers et al. (2014)</b> (318)	Estudio prospectivo observacional/ pacientes críticos	156	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	60%
<b>Wu et al. (2014)</b> (325)	Estudio retrospectivo	133	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	50%
<b>Liou et al. (2015)</b> (326)	Estudio retrospectivo/ bacteriemia secundaria a <i>Acinetobacter</i> spp.	82 Tigeciclina (17) vs. no-tigeciclina (65)		Mortalidad tigeciclina vs. no-tigeciclina: 41,2 vs. 13,8%
<b>Wu et al. (2016)</b> (327)	Estudio retrospectivo/ neumonía nosocomial/ microorganismos gramnegativos resistentes a carbapenémicos	31	Dc 200 mg, Dm 100 mg/12h (20 pacientes) y Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h (11 pacientes)	48,4% y 61,3%
<b>Torres et al. (2017)</b> (328)	Estudio prospectivo/ IIA postquirúrgica	61	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	82% (mortalidad 18%)

### Revisiones

<b>Karageorgopoulos et al. (2008)</b> (250)	Revisión de 22 estudios ( 8 evaluando efectividad)/ infecciones por ABMR	42	En 29 pacientes tratamiento concomitante	76%
<b>Bassetti et al. (2013)</b> (321)	Revisión/ perfil de prescripción en la vida real	1782	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h (en el 89,3%)	79,6% (IPTB) y 77,4% (IIA)
<b>Montravers et al. (2013)</b> (322)	Revisión IPTB	254	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	79,6% en dosis estandar y 86,7% en monoterapia
<b>Eckmann et al. (2013)</b> (323)	Revisión IIA	785	Dc 100 mg, Dm 50 mg/12h	77%

**SARM:** *S.aureus* resistente a meticilina; **Dc:** dosis de carga; **Dm:** dosis de mantenimiento; **NAVM:**

neumonía asociada a ventilación mecánica; **ERV:** *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina; **ABMR:**

*Acinetobacter baumannii* multirresistente; **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* productora de

**carbapenemasas; CMI: concentración mínima inhibitoria; MR: multirresistente; ITU: infección del tracto urinario; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; ev: endovenosa; MMR: microorganismo multirresistente; IPTBc: infección de piel y tejidos blandos complicada; IIAC: infección intraabdominal complicada; NS: no significativo.**

Una de las características principales de tigeciclina es precisamente su actividad demostrada *in vitro* frente a patógenos habituales con resistencias adquiridas a múltiples antibióticos. La mayoría de casos clínicos descritos han documentado el éxito terapéutico de tigeciclina frente a una diversidad de infecciones y patógenos, así como frente a SARM, ERV o ABMR.

Los estudios clínicos descritos, demuestran una tasa de éxito terapéutico que oscila del 30,3% al 86%. Los estudios que muestran una menor tasa de éxito es debido a que son estudios donde se evalúa la actividad de tigeciclina frente a MMR, como ABMR.

Los estudios presentados son muy heterogéneos y difíciles de comparar, habitualmente suelen centrarse en un tipo de paciente o infección en concreto, observamos estudios en pacientes críticos, en bacteriemias, en IIAC o IPTBc. Pocos estudios han evaluado la eficacia de tigeciclina que abarquen un amplio tipo de paciente y de indicaciones.

b) Usos fuera de indicación o usos *off label*

El uso de medicación *off label* o fuera de indicación se refiere a la prescripción de un fármaco para una indicación no aprobada por las agencias reguladoras, además incluye parámetros como la edad, gravedad de la enfermedad, dosis y vía de administración diferentes a las aprobadas, entre otras (329).

Se ha descrito en literatura el uso de tigeciclina en indicaciones no aprobadas o usos *off label* (330-334). Concretamente hay diversos casos clínicos que han descrito el uso de tigeciclina en indicaciones no aprobadas, como por ejemplo, NAVM (335), NIH (327, 336, 337), sellado de catéter (338, 339), tratamiento de diversas infecciones producidas por MMR (187, 189, 340), uso en pacientes oncológicos (341), uso en pacientes pediátricos (342), ITUs nosocomiales (343), osteomielitis (344, 345), endocarditis (346, 347), bacteriemia (348), uso de tigeciclina en dosis altas (340, 349) y tratamiento de infecciones refractarias por *C. difficile* (350).

Para algunas de estas indicaciones no aprobadas en la actualidad se han realizado estudios *in vitro* o ensayos clínicos bien diseñados, como por ejemplo la NIH (351, 352), tratamiento de MMR (353), tigeciclina en dosis altas (352), IPD (278), o el uso de tigeciclina para el tratamiento de biopelículas (sellado de catéter) (354, 355).



### 1.2.9. Tigeciclina en dosis altas y en terapia combinada

Tal como se ha comentado previamente, tigeciclina se aprobó para administración endovenosa con una dosis de carga de 100 mg seguida de la dosis de mantenimiento de 50 mg cada 12h. Sin embargo, se han descrito altas tasas de fracaso terapéutico así como una mayor mortalidad que los pacientes que recibieron los fármacos comparadores en diversas patologías incluídas en los ensayos clínicos (356-358). Recientemente se ha documentado que una posible causa del fallo terapéutico podría ser que la dosis aprobada en ficha técnica fuera demasiado baja, que a su vez podría provocar un aumento del riesgo de selección de cepas resistentes (132). Se han evaluado dos posibles opciones con la intención de disminuir el riesgo de fallo terapéutico y el desarrollo de resistencias: a) administrar tigeciclina en dosis altas y b) terapia combinada de tigeciclina con otros antibióticos.

#### a) Tigeciclina en dosis altas

Las propiedades PK/PD de tigeciclina sugieren que el tratamiento de tigeciclina en dosis altas podría tener más efectividad ya que parece aumentar el cociente ABC/CMI. Sin embargo, los resultados de los estudios publicados de tigeciclina a dosis altas mostraron discrepancias posiblemente debido a que tanto el diseño como la población de estudio así como la gravedad de sus pacientes eran heterogéneos (349). Además, el uso de dosis más altas podría aumentar la frecuencia de efectos adversos. Sin embargo, el uso de tigeciclina en dosis más altas parece ser una práctica cada vez más común cuando se administra para el tratamiento de infecciones nosocomiales por MMR (ver **Tabla 25**).

**Tabla 25. En la siguiente tabla se resumen las características y resultados de los estudios publicados con regímenes de tigeciclina en dosis altas (adaptado de Falagas et al. (349))**

<b>Autor principal (año)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Infección/ patógeno</b>	<b>Pauta tigeciclina (mg)</b>	<b>Antibiótico concomitante</b>	<b>Resultado clínico</b>
<b><u>Estudios comparativos</u></b>					
<b>De Pascale (2013) (340)</b>	Estudio retrospectivo caso-control (DA vs. DH: 46 vs. 54 pacientes)	Paciente crítico/ ABMR y <i>K. pneumoniae</i> MR	DA: Dc 200 mg y Dm 100 mg/12h Vs. DH		En el grupo de NAVM, DA variable predictora de curación clínica
<b>Ramírez (2013) (352)</b>	Ensayo clínico fase 2/ aleatorizado/ tigeciclina vs. imipenem-cilastatina	NIH/ SARM y <i>P. aeruginosa</i>	a) 150 mg y 75 mg/12h o b) 200 mg y 100 mg/12h o c) imipenem-cilastatina	Vancomicina + tobramicina o amikacina + ceftazidima (en rama imipenem)	a) 69,6% b) 85% c) 75%
<b>Di carlo (2013) (359)</b>	Estudio prospectivo casos - controles (n=30; DA 12 vs DH 18)	Pacientes críticos post cirugía abdominal/ KPC	DH vs. DA (200 mg y 100 mg/12h)	Colistina	DH vs. DA: 7/18 (39%) vs. 11/12 (92%)
<b>Maseda (2015) (360)</b>	Estudio casos- controles. (Tigeciclina vs. no - tigeciclina) (n=121)	Pacientes críticos con IIAC	Dc 200 mg y Dm 100 mg/12h		El uso de DA se asoció con el origen nosocomial de la infección y con el colon como foco infección

<b>Estudios de un solo brazo</b>					
<b>Dan (2014)</b> (361)	Caso clínico	Paciente con trasplante hepático/ <i>K. pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos	100 mg/12h	Colistina	Éxito
<b>Brust (2014)</b> (362)	Caso clínico	ITU/ ERC	100 mg/12h		Éxito
<b>Sbrana (2013)</b> (363)	Estudio retrospectivo (n = 22)	Pacientes críticos politrauma/ KPC	100 mg/12h	Gentamicina o colistina +/- fosfomicina	92%
<b>Humphries (2010)</b> (364)	Caso clínico	Bacteriemia/ KPC	200 mg/24h	Colistina y amikacina (+ cambio de vía)	Éxito
<b>Cunha (2007)</b> (296)	Caso clínico	ITU/ <i>K. pneumoniae</i> MR y <i>E. aerogenes</i> MR	200 mg/24h		La infección por <i>K. pneumoniae</i> MR resuelta a los 5 días y <i>E. aerogenes</i> a los 12 días

DA: dosis altas; DH: dosis habituales; Dc: dosis de carga; Dm: dosis de mantenimiento;

NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; ABMR: *A. baumannii* multirresistente;

NIH: neumonía intrahospitalaria; SARM: *S.aureus* resistente a meticilina; KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas; IIA: infección intraabdominal; ITU: infección del tracto urinario; ERC: enterobacterias resistentes a carbapenémicos; MR: multirresistente.

## b) Tigeciclina en terapia combinada

El uso de tigeciclina como terapia combinada se ha utilizado principalmente frente a infecciones por MMR. Varios estudios *in vitro* han abordado la cuestión de la potencial sinergia entre la tigeciclina y otros antimicrobianos, observándose una respuesta sinérgica en varias de las combinaciones y raramente antagonismo. Se observaron varios sinergismos que podrían ser interesantes para una posterior evaluación adicional cuando se combinó tigeciclina con rifampicina frente *Enterobacter* spp., *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. y *S. maltophilia*. Dos estudios mostraron que la exposición de una cepa altamente resistente a la tigeciclina resultó en una mayor sensibilidad a la amikacina y una actividad bactericida sinérgica de los dos fármacos, mientras que la combinación de tigeciclina con cotrimoxazol fue sinérgica *in vitro* para el tratamiento de infecciones causadas por *S. marcescens*, *E. cloacae*, *Proteus* spp. y *S. maltophilia* (269, 365-367).

Las ventajas de la terapia combinada de tigeciclina a priori fueron una mayor eficacia debido a la actividad sinérgica y un menor riesgo de desarrollo de resistencias, mientras que las desventajas incluyeron un aumento de efectos adversos y un mayor uso de antibióticos (coste).

Varios antibióticos han mostrado sinergismo en tratamiento combinado con tigeciclina. A continuación se resumen los diferentes estudios *in vitro* de terapia combinada y microorganismos implicados (**Tabla 26**), así como los estudios y casos clínicos publicados de tigeciclina en terapia combinada en diferentes infecciones (**Tabla 27**).

**Tabla 26. Estudios *in vitro* que han mostrado sinergismo en terapia combinada con tigeciclina (Adaptado de Cai *et al.* (368))**

<b>Terapia combinada con tigeciclina</b>	<b>Microorganismo</b>	<b>Autor (año)</b>
<b>Colistina</b>	<i>A.baumannii</i> sensible o resistente a carbapenémicos	<b>Ozbek <i>et al.</i> (2010)</b> (369)
	<i>A. baumannii</i> resistente a imipenem	<b>Peck <i>et al.</i> (2012)</b> (370)
	ABER	<b>Dizbay <i>et al.</i> (2010)</b> (371)
	Enterobacterias BLEE	<b>Ku <i>et al.</i>(2015)</b> (373)
	<i>S. maltophilia</i>	<b>Betts <i>et al.</i> (2014)</b> (374)
<b>Rifampicina</b>	ABER	<b>Dong <i>et al.</i> (2014)</b> (375)
	<i>B. melitensis</i>	<b>Aliskan <i>et al.</i> (2009)</b> (376)
<b>Colistina + rifampicina</b>	KPC	<b>Gaibani <i>et al.</i> (2014)</b> (372)
<b>Amikacina</b>	<i>K. pneumoniae</i> MR y <i>E. coli</i> BLEE y AmpC	<b>Yim <i>et al.</i> (2011)</b> (377)
<b>Gentamicina</b>	<i>B. melitensis</i>	<b>Aliskan <i>et al</i> (2009)</b> (376)
	<i>E. faecium</i> y <i>S.aureus</i>	<b>Mercier <i>et al.</i> (2002)</b> (378)
<b>Imipenem</b>	<i>A.baumannii</i> resistente a carbapenémicos	<b>Sheng <i>et al.</i> (2011)</b> (379)
	<i>K. pneumoniae</i> MR y <i>E. coli</i> BLEE y AmpC	<b>Yim <i>et al.</i> (2011)</b> (377)
<b>Doripenem</b>	<i>A.baumannii</i> MR	<b>Principe <i>et al.</i> (2013)</b> (380)
<b>Meropenem</b>	KPC	<b>Wiskirchen <i>et al.</i> (2011)</b> (381)
<b>Claritromicina</b>	Micobacterias de crecimiento rápido	<b>Huang <i>et al.</i> (2013)</b> (382)
<b>Polimixina B</b>	<i>A.baumannii</i> resistente a carbapenémicos	<b>Hagihara <i>et al.</i> (2014)</b> (383)
	KPC	<b>Eleman <i>et al.</i> (2010)</b> (384)

<b>Fosfomicina</b>	<i>K. pneumoniae</i>	<b>Evren et al.</b> (2013) (385)
<b>Ciprofloxacino</b>	<i>K. pneumoniae</i> MR y <i>E. coli</i> BLEE y AmpC	<b>Yim et al.</b> (2011) (377)
<b>Sulbactam</b>	<i>A.baumannii</i> sensible o resistente a carbapenémicos ABER	<b>Ozbek et al.</b> (2010) (369) <b>Dong et al.</b> (2014) (375)
<b>Cefoperazona-sulbactam</b>	ABMR	<b>Liu et al.</b> (2015) (386)
<b>Dalfopristina-quinupristina</b>	<i>S. aureus</i>	<b>Duez et al.</b> (2008) (387)
<b>Clofazimina</b>	<i>M. abscessus</i> complex	<b>Singh et al.</b> (2014) (388)
<b>Péptidos antimicrobianos</b>	<i>C. difficile</i>	<b>Nuding et al.</b> (2014) (389)

ABER: *A. baumannii* extremadamente resistente; KPC: *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; MR: multirresistente; ABMR: *A. baumannii* multirresistente

Tabla 27. Estudios y casos clínicos de tigeciclina en terapia combinada

Terapia combinada	Autor	Infección/ Microorganismo	Resultado
<b>Dosis habituales de tigeciclina (100 mg, seguido de 50 mg/12h)</b>			
<b>Tigeciclina + colistina</b>	<b>Di Carlo et al.</b> (390)	Absceso intraabdominal/ KPC	Resuelto
<b>Tigeciclina + colistina + meropenem</b>	<b>Candel et al.</b> (391)	Bacteriemia/ABMR	Resuelto
	<b>Taccone et al.</b> (392)	Shock séptico/ABPR	Resuelto
<b>Tigeciclina + meropenem + netilmicina</b>	<b>Tutuncu et al.</b> (393)	Meningitis/ <i>A. baumannii</i>	Resuelto
<b>Tigeciclina + daptomicina</b>	<b>Jenkins e et al.</b> (291)	Endocarditis / <i>E. faecium</i> resistente a vancomicina	Resuelto
	<b>Schutt et al.</b> (347)	Endocarditis / <i>E. faecium</i> MR	Resuelto

<b><u>Tigeciclina en dosis altas</u></b>			
<b>Tigeciclina 200 mg/24h + colistina + amikacina</b>	<b>Humphries et al.</b> (364)	Bacteriemia / <i>K. pneumoniae</i>	Resuelto
<b>Tigeciclina 100 mg/12h + gentamicina o colistina + fosfomicina</b>	<b>Sbrana et al.</b> (363)	Pacientes con multitrauma en ventilación mecánica / KPC (n = 26)	Resuelto 92%

**KPC: *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas; ABMR: *A. baumannii* multirresistente;**

**ABPR: *A. baumannii* panresistente; ERV: *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina.**

En la mayoría de los estudios *in vitro* y casos clínicos de tigeciclina en terapia combinada están implicados MMR. La combinación de la terapia se establece en función de las pruebas de sensibilidad *in vitro*.

En patógenos gramnegativos, la combinación más estudiada fue tigeciclina más polimixinas, incluyendo tanto a colistina como polimixina B. Esta combinación mostró sinergia frente *A. baumannii* y *K. pneumoniae*.

En patógenos grampositivos, como *Enterococcus* spp., tigeciclina más rifampicina fue la combinación más frecuente y que mostró sinergia.

Cabe recordar que tigeciclina también se ha utilizado en terapia combinada con vancomicina oral y/o metronidazol y/o rifaximina y/o fidaxomicina para el tratamiento de la ICD severa y refractaria (**Véase Tabla 20**).

## **1.2.10. Perfil de seguridad de tigeciclina**

### **1.2.10.1. Efectos adversos**

De la misma manera que con el resto de las tetraciclinas, los efectos adversos más habituales han sido alteraciones gastrointestinales, siendo náuseas (26%) y vómitos (18%) los efectos más frecuentes (123, 124, 274, 394). La mayoría de estos (95%) fueron moderados, ocurrieron a las 24-48 horas de tratamiento y fueron dosis dependiente (147). Otros efectos adversos menos frecuentes fueron anorexia, xerosis, disgeusia y heces blandas (395).

Se han observado elevaciones transitorias de transaminasas y fosfatasa alcalina (396), pero su incidencia es relativamente baja frente a antibióticos comparadores (123, 125). Se han documentado casos de pancreatitis asociada a tigeciclina (397).

Otros efectos adversos con una incidencia del 2% al 7% incluyeron infecciones, dolor de cabeza, anemia, hipoproteïnemia, astenia, flebitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre, alteraciones de la cicatrización, mareos, rash cutáneo, neumonía y formación de abscesos (149).

Tigeciclina no debe administrarse en embarazadas ni niños debido a la tendencia a acumularse en huesos (151).

El uso fuera de indicación puede afectar el perfil de seguridad de tigeciclina. En 2012 se publicó un estudio sobre la incidencia de efectos adversos asociados a tigeciclina reportados por el sistema de farmacovigilancia de la FDA (*FDA Adverse Event Reporting System* o FDA AERS) (398), cuando se usaba tanto para indicaciones aprobadas como usos *off label*. Los efectos adversos descritos fueron los habitualmente asociados a tigeciclina, lo que sugirió que el uso *off label* no resultó en eventos adversos inesperados, posiblemente debido a su uso con extrema precaución y monitorización.



### **1.2.10.2. Interacciones**

Tigeciclina no es sustrato del CYP450, por lo que las interacciones son poco frecuentes (49). Sin embargo se ha documentado una posible interacción con warfarina que produjo una disminución en el aclaramiento de este anticoagulante pudiendo aumentar su efecto (149). Esta posible interacción se evaluó en 13 sujetos sanos. La administración concomitante de tigeciclina (50 mg/12h, después de una dosis de carga de 100 mg) y warfarina (25 mg como DU) dio lugar a una disminución del aclaramiento del 40% y del 23% de los isómeros de R-warfarina y S-warfarina, y a un aumento del ABC del 68% y el 29%, respectivamente. No se apreció alteración significativa en el perfil anticoagulante de warfarina y, a su vez, la administración de este fármaco no modificó el perfil farmacocinético de la tigeciclina. Concluyeron que aún incrementándose el ABC de warfarina después de administrar tigeciclina, no era necesario realizar ajuste posológico (109).

### **1.2.10.3. Contraindicaciones**

Tigeciclina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la tigeciclina. Los pacientes con hipersensibilidad a antibióticos del tipo de las tetraciclinas pueden presentar hipersensibilidad a la tigeciclina (149).

### **1.2.10.4. Precauciones de uso**

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son estructuralmente similares a los de la clase de las tetraciclinas. Tigeciclina puede producir reacciones adversas similares a las causadas por los antibióticos de la clase de las tetraciclinas. Tales reacciones pueden incluir fotosensibilidad, pseudotumor cerebral, pancreatitis y acción catabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hipofosfatemia.

Como se comentó en el anterior apartado, la tigeciclina debería usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas.

Con casi todos los agentes antibacterianos se han observado casos de colitis pseudomembranosa. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de cualquier agente antibacteriano. Ninguno de los pacientes tratados con tigeciclina en los EC en fase 3 presentaron diarrea asociada a *C. difficile* (154).

La administración de tigeciclina podría dar lugar a un sobrecrecimiento de microorganismos que escapan al perfil de este antibiótico (como los hongos).

Tigeciclina puede asociarse a una decoloración gris-amarillenta permanente de los dientes si se utiliza durante el desarrollo de la dentición.

Dado que la excreción biliar supone aproximadamente el 50% de la excreción total de tigeciclina, los pacientes que presentan colestasis deben ser monitorizados estrechamente.

#### **1.2.10.5. Sobredosificación**

No hay información específica disponible para el tratamiento de la sobredosificación con tigeciclina. La administración endovenosa de una DU de 300 mg de tigeciclina, durante 60 minutos, en voluntarios sanos, dio lugar a un aumento de náuseas y vómitos. Tigeciclina no se elimina en cantidades significativas por HD (149).

### **1.2.11. Alertas de seguridad sobre el uso de tigeciclina**

Tanto la FDA, en los años 2010 y 2013, como la EMA en el 2011, emitieron sendas advertencias de seguridad sobre el aumento del riesgo de mortalidad en pacientes en tratamiento con tigeciclina frente a sus comparadores usados para tratar infecciones similares (399, 400).

El 1 de septiembre de 2010 la FDA emitió un primer comunicado de alerta (399) sobre la seguridad de tigeciclina, advirtiendo de un mayor riesgo de muerte con tigeciclina en comparación con otros antibióticos usados para el tratamiento de infecciones similares. El mayor riesgo de mortalidad se observó en un meta-análisis realizado por la FDA que incluía varios EC en IPTBc, IPD, IIA, NIH y NAVM. La causa del exceso de mortalidad observada en los EC era en general desconocida, pero parece ser que muchos pacientes con infecciones graves fallecían debido a una progresión de la infección tratada. El aumento de riesgo se observó más claramente en los pacientes tratados con NIH, especialmente asociada a ventilación mecánica. Sin embargo, también se observó en pacientes con IPTBc, IIAc e IPD. El meta-análisis agrupó 13 EC con pacientes que recibieron tigeciclina para diferentes indicaciones aprobadas y no aprobadas. Se comparó la mortalidad global de los pacientes que recibieron tigeciclina frente a antibióticos comparadores. Los resultados mostraron una mortalidad del 4% (150 / 3788) de los pacientes que recibieron tigeciclina, y del 3% (110 / 3646) de los pacientes que recibieron antibióticos comparadores. Aunque la diferencia de mortalidad por tipo de infección no fue estadísticamente significativa, la observada en los pacientes tratados con tigeciclina fue más elevada en todas las infecciones, a veces considerablemente mayor, sobretodo en NAVM. Debe recordarse que tigeciclina no tiene esta indicación reconocida en ficha técnica.

Se ha postulado que una posible razón de la diferencia de mortalidad observada es que en ciertas infecciones graves, el mecanismo bacteriostático de tigeciclina la puso en desventaja. A pesar de ello, para las indicaciones aprobadas, las tasas de curación con tigeciclina fueron en general similares a las observadas con los antibióticos comparadores bactericidas.

Un poco más tarde, el 17 de febrero del 2011, la EMA reevaluó el beneficio y riesgo de tigeciclina tras cinco años desde su comercialización y concluyó que a pesar de que en la mayoría de ensayos clínicos ocurrían más muertes en los pacientes tratados con tigeciclina que cuando se usaban antibióticos comparadores, los beneficios de tigeciclina seguían siendo superiores a sus riesgos. Siendo necesario tomar medidas para asegurar que los profesionales sanitarios fueran conscientes del riesgo. Advirtió que tigeciclina debía ser utilizada únicamente para las indicaciones aprobadas, en IPTBc y IIAC, y sólo en casos de no disponer de otros antibióticos alternativos (401).

Una de las maneras más pragmáticas para optimizar las terapias antimicrobianas es mediante el establecimiento de programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en los hospitales. En junio del 2011 se implantó en nuestro hospital un PROA que se utilizó mayoritariamente para el seguimiento de los pacientes sometidos a tratamiento con antibióticos con elevado impacto ecológico hospitalario y los de coste elevado, como fue el caso de tigeciclina.

El 27 de septiembre de 2013 la FDA emitió de nuevo un comunicado de alerta sobre la seguridad de tigeciclina, donde advirtió que un meta-análisis adicional con 10 EC mostró un aumento del riesgo de muerte cuando tigeciclina se usaba tanto para indicaciones aprobadas por la FDA como también para indicaciones no aprobadas(358).

A consecuencia de estos comunicados de alerta, se aprobó un nuevo recuadro con advertencia de “caja negra” o *black box* (BB) que la FDA agregó a la ficha técnica de tigeciclina, dando a conocer el riesgo de mortalidad y recomendando a los profesionales sanitarios la reserva del uso de tigeciclina para situaciones donde no haya otra alternativa posible. Además, se actualizaron las secciones de advertencias, precauciones y reacciones adversas. El recuadro con advertencia BB es la más firme advertencia que se hace sobre un medicamento.

Las advertencias en caja, comúnmente denominadas advertencias BB, son emitidas por la FDA y aparecen en el etiquetado de medicamentos asociados con reacciones adversas graves. Estos problemas de seguridad suelen identificarse a través del Sistema de Notificación de Eventos Adversos y la Oficina de Vigilancia y Epidemiología, que evalúa los hallazgos de seguridad una vez comercializado el medicamento. El tipo más común de advertencia se emite cuando hay un efecto adverso potencialmente grave que debe ser cuidadosamente sopesado en contra de los beneficios potenciales del fármaco. También se emiten advertencias sobre la dosificación, los requisitos de monitorización y las posibles interacciones medicamentosas. A pesar de estas advertencias altamente publicitadas, todos estos medicamentos siguen siendo posibles opciones válidas de tratamiento. En última instancia, los médicos deben decidir si prescribir medicamentos con advertencias de BB.

A continuación se muestra un cuadro resumen de las revisiones y meta-análisis que han evaluado la eficacia y mortalidad de tigeciclina frente a comparadores (**Tabla 28**).

**Tabla 28. Eficacia y mortalidad de tigeciclina frente a comparadores en meta-análisis**

(adaptado de barberán et al (280))

<b>Autor</b> (año)	<b>Nº estudios/ N</b>	<b>Infección</b>	<b>Eficacia de tigeciclina</b>	<b>Mortalidad de tigeciclina</b>
<b>Cai</b> (2011) (356)	8 / 4,561	IIAc, IPTBc, NAC y otras causadas por SARM y ERV	Similar	Mayor (NS)
<b>Yahav</b> (2011) (402)	15 / 7,654	Cualquier infección	Menor (S)	Mayor (NS)
<b>Tasina</b> (2011) (357)	14 / 7,409	Cualquier infección	Menor (NS)	Mayor (NS)
<b>Prasad</b> (2012) (358)	13 / 7,434	Cualquier infección	Menor (S)	Mayor (S)
<b>Vardakas</b> (2012) (403)	11 / 5,268	IIAc, IPTBc y NAC (solo indicaciones aprobadas)	Similar	Similar
<b>McGovern</b> (2013) (404)	17 / 3,788	Cualquier infección	-----	Mayor

**IIAc: Infección intraabdominal complicada; IPTBc: infección de piel y tejidos blandos complicada; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; ERV: *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina; NAC: neumonía asociada a la comunidad; S: significativo; NS: no significativo**

Se han publicado varias revisiones y meta-análisis de tigeciclina que han llegado a conclusiones similares, destacando el uso de tigeciclina y el aumento de la mortalidad global (356-358, 402).

Cai *et al.* (356) realizó la primera revisión sistemática y meta-análisis de la eficacia y seguridad de tigeciclina para el tratamiento de infecciones. Se incluyeron un total de 8 EC randomizados con un total de 4,651 pacientes. Se comparó tigeciclina en monoterapia

frente otros tratamientos empíricos para IPTBs, IIAc y NAC. La monoterapia con tigeciclina se asoció con una tasa similar de éxito terapéutico. También la tasa de curación microbiológica fue similar a la de sus comparadores. Se reportó una mayor incidencia de efectos adversos asociados a tigeciclina. Significativamente, más episodios de efectos adversos gastrointestinales, sistema hemático y linfático con tigeciclina. Aunque no hubo significación estadística en la mortalidad por cualquier causa o relacionada con los fármacos, hubo más pacientes que murieron en tratamiento con tigeciclina. Este antibiótico es una alternativa eficaz y válida en las indicaciones actualmente aprobadas, si bien los resultados apuntan a que es conveniente utilizar tigeciclina en monoterapia con precaución para infecciones graves debido al mayor riesgo de mortalidad observado.

Yahav *et al.* (402) realizó una revisión sistemática y meta-análisis sobre la eficacia y la seguridad de la tigeciclina en comparación con otros regímenes de antibióticos para el tratamiento de cualquier infección. El objetivo principal fue evaluar la mortalidad a los 30 días y los objetivos secundarios incluyeron fracaso clínico y microbiológico, sobreinfecciones y eventos adversos. Se incluyeron 15 EC, en general la mortalidad fue mayor con tigeciclina en comparación con otros regímenes. También se observó un mayor fracaso clínico. En pacientes que recibieron tigeciclina se desarrollaron con más frecuencia shock séptico, sobreinfecciones y eventos adversos. Debido a la mayor mortalidad observada, los autores recomendaron evitar tigeciclina en monoterapia para el tratamiento de infecciones graves.

Otro meta-análisis sobre la eficacia y seguridad de la tigeciclina para el tratamiento de las enfermedades infecciosas fue publicado por Tasina *et al.* (357) donde se incluyeron los estudios aleatorizados que evaluaron la eficacia clínica, seguridad y capacidad de erradicación de tigeciclina en comparación con otros antibióticos. El meta-análisis mostró que tigeciclina se asoció con mayor mortalidad por cualquier causa aunque los hallazgos

no fueron estadísticamente significativos. No se observaron diferencias en la eficacia de la erradicación entre tigeciclina y otros regímenes antibióticos. El éxito terapéutico con tigeciclina tendió a ser menor aunque no alcanzó la significación estadística. De la misma manera, tigeciclina se relacionó con más mortalidad por cualquier causa, pero tampoco resultó estadísticamente significativo. Los autores concluyeron que tigeciclina no era mejor que los antibióticos comparadores para el tratamiento de infecciones graves.

Prasad *et al.* (358) reevaluaron las tasas de mortalidad y curación con los datos obtenidos de EC randomizados y observaron mayor mortalidad asociada a tigeciclina después de su aprobación basándose en ensayos de no inferioridad. Se incluyeron 13 EC randomizados. Tigeciclina se asoció significativamente con un aumento de la tasa de mortalidad y no curación, con un 0,7% de riesgo absoluto en mortalidad y un incremento del 2,9% en la tasa de no curación. Se observó una mayor mortalidad independientemente del tipo de infección, diseño del estudio y tamaño del estudio, tanto en indicaciones aprobadas como no aprobadas. Además, se observó una mayor mortalidad en pacientes con infecciones graves, lo que sugirió que tigeciclina no era una buena opción en estas situaciones. Con todo, los autores concluyeron que la tigeciclina se asoció con un mayor riesgo de mortalidad y de no curación. Sugirieron que el carácter bacteriostático de la tigeciclina y los niveles séricos relativamente bajos podrían comprometer su eficacia en infecciones graves.

Posteriormente, Vardakas *et al.* (403) realizaron un meta-análisis donde incluyeron 11 EC con indicaciones aprobadas para tigeciclina (IIAc, IPTBc y NAC). Tigeciclina no se asoció con una mayor mortalidad frente a los antibióticos comparadores. Tampoco se observaron diferencias en la efectividad.

Los datos descritos por McGovern *et al.* (404) mostraron una mayor mortalidad con tigeciclina frente a los comparadores. En general, los fallecimientos parecían estar



relacionados con el empeoramiento o complicaciones de la infección, o debido a las comorbilidades de los pacientes. En un subanálisis se identificó la presencia de bacteriemia como factor de riesgo de mortalidad, en el grupo de NAVM pero no en las indicaciones aprobadas. Concluyeron que tigeciclina era un adopción terapéutica para las indicaciones aprobadas. Sin embargo, la elección del antibiótico debe incluir una evaluación de riesgo/beneficio, considerando las particularidades de la situación clínica del paciente.

### 1.3. Impacto de las alertas de seguridad en la prescripción de fármacos

Desde la aprobación de tigeciclina en 2006, la FDA ha lanzado dos comunicados de alerta sobre su seguridad (399, 400). Una vez los medicamentos están en el mercado es posible que surjan problemas de seguridad. El conocimiento del perfil completo de beneficio-riesgo de un medicamento en el momento de la aprobación es incompleto teniendo en cuenta que los EC previos son limitados. Las agencias reguladoras emplean varias advertencias de seguridad para informar a todos los profesionales sanitarios de los problemas que puedan aparecer con los fármacos. En el momento que surja algún problema de seguridad con algún fármaco, en primer lugar, las agencias emiten el comunicado de alerta a través de la página web. En nuestro país, además la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) notifica al Servicio de Farmacia de todos los hospitales la alerta de seguridad, normalmente a través de un fax y/o también por correo electrónico. En segundo lugar, en el caso de hospitales, a través de los farmacéuticos hospitalarios se hace difusión de la alerta al resto de profesionales sanitarios del hospital. Una vez la notificación llega a los profesionales sanitarios es su responsabilidad la decisión a tomar sobre el medicamento en cuestión, aunque hay que tener en cuenta que las agencias reguladoras emiten *recomendaciones de uso* en base a las notificaciones de seguridad. Las recomendaciones más habituales, en función del tipo de alerta, son: a) recomendación de *monitorización analítica y/o clínica de los pacientes*; b) recomendación de *no coprescribir ciertos fármacos por riesgo de interacciones relevantes*; c) recomendación de *no utilizar el fármaco en un subgrupo de población determinado*; o en los casos de riesgo de seguridad para el paciente, d) la recomendación de *usar el fármaco con precaución*. En caso de que los beneficios del medicamento no superen los riesgos, podría producirse la retirada del fármaco del mercado.

Los diferentes estudios publicados que evalúan el impacto de las alertas son muy variables. Muestran diferencias en la fuente de obtención de los datos, algunos fueron

estudios cualitativos que obtuvieron los datos mediante la realización de encuestas, otros obtuvieron la información del curso clínico o a través de auditorías, entre otras. Los métodos estadísticos empleados para evaluar los resultados también variaron ampliamente, siendo las series de tiempo interrumpido (STI) el método estadístico de análisis más utilizado. En cuanto al objetivo y resultado estudiado, lo que más se evaluó fue el impacto en el uso o prescripción del fármaco .

A continuación se muestra una tabla resumen (**Tablas 29-32**) de las publicaciones existentes que han evaluado el impacto de ciertas alertas de las agencias reguladoras sobre la prescripción de los fármacos.

**Tabla 29-32. Publicaciones que han evaluado el impacto de las advertencias en la práctica clínica** (adaptado de Piening *et al.* (405) y Dusetzina *et al.*(406))

**Tabla 29. Alerta con recomendación de *monitorización analítica y/o clínica de los pacientes***

<b>Autor principal, año (cita)</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Análisis</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Resultado</b>
<b><u>Riesgo de hepatotoxicidad</u></b>				
<b>Willy, 2002 (407)</b>	<b>Pemoline*</b>	Regresión logística	Monitorización enzimas hepáticos	Baja adherencia
<b>Graham, 2001 (408)</b>	<b>Troglitazona</b>	Chi cuadrado		Baja adherencia
<b>Cluxton, 2005 (409)</b>	<b>Troglitazona y Rosiglitazona</b>	Regresión logística		Baja adherencia
<b><u>Riesgo metabólico</u></b>				
<b>Morrato, 2010 (410)</b>	<b>Antipsicóticos de segunda generación</b>	STI	Glicemia y perfil lipídico basal	Baja adherencia

\*Inclusión de un *black box* en el prospecto; STI: series de tiempo interrumpido

**Tabla 30. Alerta con recomendación de *no coprescribir ciertos fármacos por riesgo de interacciones relevantes***

<b>Autor principal, año (cita)</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Análisis</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultado</b>
<b><u>Riesgo de arritmias cardiacas</u></b>				
<b>Guo, 2003 (411)</b>	<b>Cisaprida</b>	STI	Impacto de la alerta en la coprescripción de fármacos contraindicados	Disminución de la coprescripción
<b>Weatherby, 2001 (412)</b>		STI		
<b>Jones, 2001 (413)</b>		Descriptivo		
<b>Staniscia, 2006 (414)</b>		Descriptivo	No reducción en las coprescripciones	
<b>Smalley, 2000 (415)</b>		Descriptivo		
<b>Thompson, 1996 (416)</b>	<b>Terfenadina*</b>	<i>t</i> test	Evaluar cambios en la coprescripción de terfenadina y fármacos contraindicados	Disminución importante en la coprescripción
<b>Burkhart, 1997 (417)</b>		Regresión logística		
<b><u>Riesgo de prolongación el intervalo QT</u></b>				
<b>Friesen, 2015 (418)</b>	<b>Citalopram</b>	STI	Impacto de la alerta en la prescripción	Reducción importante en el uso de dosis altas pero no en fármacos contraindicados

**Riesgo de convulsiones**

<b>Shatin, 2005 (419)</b>	<b>Tramadol y antidepresivos</b>	Regresión logística	Impacto de las notificaciones al médico sobre la coprescripción	No efecto en la coprescripción
<b>Vélez-Díaz-Pallarés, 2014 (420)</b>	<b>Valproico y meropenem</b>	Test de Fisher	Evaluar el impacto de las alertas interactivas en la incidencia de prescripción	Disminución significativa en la coprescripción

**Riesgo de miopatías y/o rabdomiolisis**

<b>Morera, 2005 (421)</b>	<b>Macrólidos y estatinas</b>	Análisis no paramétrico signed-rank test	Evaluar el impacto de las notificaciones de seguridad mediante “tarjeta amarilla” en la coprescripción	No disminución significativa en la coprescripción
---------------------------	-------------------------------	--	--	---

**Riesgo de trombosis**

<b>Guérin, 2016 (422)</b>	<b>Clopidogrel y pantoprazol</b>	Regresión logística	Evaluar el impacto de la alerta	Disminución del 40% en la coprescripción
---------------------------	----------------------------------	---------------------	---------------------------------	--

**\*Inclusión de un *black box* en el prospecto; STI: series de tiempo interrumpido**

**Tabla 31. Alerta con recomendación de *no utilizar el fármaco en un subgrupo de población***

<b>Autor principal, año (cita)</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Análisis</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultado</b>
<b><u>Riesgo de suicidio en niños y adolescentes con antidepresivos</u></b>				
<b>Pamer, 2010 (423)</b> <b>Olfson 2008 (424)</b> <b>Kurian 2007 (425)</b> <b>Libby, 2007 (426)</b> <b>Bergen, 2009 (427)</b> <b>Kurdyak, 2007 (428)</b>	<b>Antidepresivos*</b>	STI	Impacto de la alerta sobre la prescripción de antidepresivos	Disminución en la prescripción de antidepresivos
<b>Busch, 2010 (429)</b> <b>Hassanin, 2010 (430)</b> <b>Nemeroff, 2007 (431)</b> <b>Valluri, 2010 (432)</b>		Regresión logística		
<b>Murray 2005 (433)</b>		$\chi^2$		
<b>Gibbons 2007 (434)</b>		Regresión Poisson		
<b>Singh, 2009 (435)</b>		Test exacto de Fisher		
<b>Katz, 2008 (436)</b>		Prevalencia		
<b>Dean, 2007 (437)</b>		Regresión lineal		
<b>Bhatia, 2008 (438)</b>		Descriptivo		

### Pacientes con miastenia gravis

<b>Gleason, 2007 (439)</b>	<b>Telitromicina*</b>	Análisis descriptivo	Evaluar el uso de telitromicina	Elevada prevalencia de uso <i>off label</i>
----------------------------	-----------------------	----------------------	---------------------------------	---

### Hiponatremia en niños

<b>Gomes, 2012 (440)</b>	<b>Desmopresina para el tratamiento de la enuresis</b>	STI	Impacto de la alerta en la prescripción	Disminución en el uso del fármaco
--------------------------	--	-----	---	-----------------------------------

### Adolescentes

<b>Azoulay, 2006 (441)</b>	<b>Isotretinoína</b>	Análisis descriptivo	Describir el uso de isotretinoína	Utilización inadecuada, más aún después de las recomendaciones
----------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------------	--

### Riesgo de muerte en ancianos con demencia

<b>Dorsey, 2010 (442)</b> <b>Sanfélix-Gimeno, 2009 (443)</b>	<b>Antipsicóticos*</b>	STI	Impacto de la alerta sobre la prescripción	Disminución en la prescripción de antipsicóticos
<b>Valiyeva, 2008 (444)</b>				No disminución en la prescripción

\*Inclusión de un *black box* en el prospecto; STI: series de tiempo interrumpido



**Tabla 32. Alerta de seguridad de un fármaco**

<b>Autor principal, año (cita)</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Análisis</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultado</b>
<b><u>Anticonceptivo Depo-Provera® y pérdida de densidad ósea</u></b>				
<b>Paschall, 2008 (445)</b>	<b>Medroxiprogesterona acetato Depot*</b>	Estadística descriptiva y <i>Test de Fisher</i>	Impacto de la alerta sobre la prescripción	Disminución de las prescripciones
<b><u>Riesgo de hepatotoxicidad</u></b>				
<b>Wilkinson, 2004 (446)</b>	<b>Troglitazona y cisaprida</b>	Estadística descriptiva	Disminución en la prescripción	Disminución en la prescripción tras varias alertas
<b><u>Riesgo de cardiopatía</u></b>				
<b>Starner, 2008 (447)</b>	<b>Rosiglitazona y pioglitazona*</b>	Chi cuadrado	Impacto de la alerta en el uso	Disminución de las prescripciones
<b>Cohen, 2010 (448)</b>		STI		
<b>Stewart, 2009 (449)</b>				
<b>Orrico, 2010 (450)</b>		Análisis descriptivo		
<b>Block, 2014 (451)</b>	<b>Sibutramina y orlistat</b>	STI	Determinar el impacto de las alertas de seguridad de la FDA	Poco efecto en la prescripción

**Prolongación QT, torsade de pointes y muerte súbita**

<b>Habib</b> , 2008 (452)	<b>Droperidol*</b>	Regresión logística	Impacto de la alerta en el uso del fármaco	Disminución del uso
<b>Wax</b> , 2007 (453)				
<b>Richards</b> , 2003 (454)		Test de Wilcoxon		

**Riesgo de tumores secundarios**

<b>Ceilley</b> , (455)	<b>Inhibidores de calcineurina tópicos*</b>	Estadística descriptiva	Impacto de la alerta en el uso	Disminución del uso
------------------------	---	----------------------------	-----------------------------------	------------------------

**Riesgo de tromboembolismo**

<b>Ferguson</b> , 1996 (456)	<b>Anticonceptivos orales de 3ª generación</b>	Estadística descriptiva	Impacto de la alerta sobre el uso	Disminución de las prescripciones
<b>Martin</b> , 1997 (457)				
<b>Roberts</b> , 1997 (458)				
<b>Williams</b> , 1998 (459)				
<b>de Vries</b> , 1998 (460)				

**Riesgo de suicidio**

<b>Shneker</b> , 2009 (461)	<b>Antiepilépticos</b>	Estadística descriptiva	Impacto de la alerta sobre la prescripción	No cambios importantes en los patrones de prescripción
<b>Mittal</b> , 2014 (462)				

\*Inclusión de un *black box* en el prospecto; STI: series de tiempo interrumpido

A pesar de las muchas alertas de seguridad asociadas a los fármacos, hay pocos estudios que hayan evaluado el impacto sobre la prescripción. Son varios los medicamentos implicados, algunos de ellos han motivado la inclusión de una alerta BB en el prospecto. Algunos han mostrado una disminución en la prescripción de fármacos después de las alertas de seguridad por parte de las agencias reguladoras. Sin embargo, otros estudios no han afectado la prescripción de los fármacos implicados.

Los estudios donde la recomendación *fue monitorización analítica o clínica de los pacientes* no demostraron evidencia de un impacto importante en el seguimiento de dicha recomendación. La poca adherencia a las recomendaciones, en algunos casos contribuyó a la retirada del mercado del fármaco en cuestión, como fue el caso de troglitazona.

En cuanto a la recomendación de *no coprescribir ciertos fármacos por riesgo de interacciones relevantes*, la mayoría de estudios sugirieron que la adherencia a este tipo de alertas era lenta, la disminución en la prescripción de cotratamientos se estableció al cabo de meses e incluso años después de la alerta, y en ocasiones los cambios no fueron significativos.

Otros estudios han evaluado el impacto de las recomendaciones de *no usar un fármaco o grupo terapéutico en ciertos grupos de población o subpoblación*. Los medicamentos con más impacto fueron el uso de antidepresivos en adolescentes por riesgo de suicidios. Los resultados obtenidos fueron muy variables y algunos incluso provocaron algún efecto rebote. La mayoría se centraron en evaluar los cambios en el uso de los fármacos en la subpoblación así como los efectos indirectos ocasionados en el resto de población a consecuencia del impacto de la alerta, por ejemplo, en el caso de telitromicina, se contraindicó su uso en pacientes con miastenia gravis, a su vez se revocaron algunas de sus indicaciones. En el caso de antipsicóticos una auditoría identificó una disminución en el uso en ancianos con demencia, pero también se observó una modesta disminución en

ancianos sin demencia y en algunas indicaciones aprobadas. La gran mayoría de estudios de impacto de las alertas en subpoblaciones hacían referencia al uso de antidepresivos en menores y adolescentes. La evidencia mostró una disminución sustancial en la prescripción en niños y una modesta disminución en adultos. La alerta de los antidepresivos tuvo ciertos efectos colaterales, como cambios en el precio de varios antidepresivos y cambios en los diagnósticos de los médicos. En el caso de antipsicóticos, que se asociaron con una mayor mortalidad en ancianos con demencia, los resultados fueron parciales en cuanto a la disminución de la prescripción en ancianos.

Respecto a las alertas sobre la *seguridad* de los medicamentos, hay varias publicaciones que evaluaron el impacto de este tipo de alertas en la prescripción de los fármacos, en todas ellas se recomendó *utilizar el fármaco con precaución*. Un estudio del droperidol mostró una disminución significativa de su uso. Los estudios que evaluaron el uso de glitazonas mostraron una disminución significativa en las prescripciones, acompañado de un aumento en la prescripción de otros fármacos antidiabéticos orales. Una de las alertas que mostraron mayor impacto fue el uso de anticonceptivos de tercera generación, que produjo una disminución importante de la prescripción.

Algunas de las alertas de las agencias reguladoras provocaron la inclusión de un BB en el prospecto. Debido a los efectos colaterales provocados por algunas alertas, se cuestionó el riesgo/beneficio que implicó añadir una alerta BB. Consecuentemente, se evaluó como afectó a la salud de los pacientes la inclusión de un BB. Así mismo, también se cuestionó el beneficio que pudieron aportar dichas alertas, debido a que se intuyó que podían provocar un rechazo al uso apropiado de los medicamentos, tanto por los clínicos prescriptores como por los pacientes al mostrarse menos predispuestos a aceptar ciertos tratamientos, y este rechazo en algunas ocasiones provocó ciertos efectos colaterales. Un ejemplo es el caso de la alerta de riesgo de trombosis asociada a anticonceptivos de tercera generación que provocó una retirada del fármaco en ocasiones a medio ciclo, lo

que condujo a un aumento de embarazos indeseados y de abortos como consecuencia (463). Dos estudios evaluaron el impacto del “efecto BB” en la práctica clínica habitual (464, 465). Se evaluó la tasa en que los pacientes recibieron medicamentos con BB en el prospecto y en que grado las prescripciones fueron adherentes a las recomendaciones. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios, en la gran mayoría de los casos las prescripciones fueron acordes a las recomendaciones.

Tigeciclina es el único antibiótico al que se le ha asociado un aumento de mortalidad en la práctica clínica habitual. No existen estudios sobre el impacto en la prescripción de tigeciclina después de las alertas de seguridad de las agencias reguladoras.

#### **1.4. Monitorización del consumo de antibióticos mediante dosis diaria definida (DDD)**

El objetivo de la monitorización del consumo de antibióticos es mejorar la eficacia terapéutica, la seguridad, incluido el desarrollo de resistencias y la eficiencia (466). La monitorización del consumo de antibióticos permite medir el perfil de consumo, la tendencia en el tiempo, y permite comparar los resultados de los servicios y centros sanitarios con ellos mismos y con otros semejantes. El aumento de la prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos representa una amenaza importante para la salud de los pacientes ingresados. Los antibióticos no sólo afectan a los microorganismos y el paciente individual, sino también a la población global (467). A nivel nosocomial, son tres los factores importantes en relación a la presión de selección ejercida por los antibióticos. En primer lugar, la cantidad total de un antibiótico usado en todo el hospital o en una unidad hospitalaria durante un cierto período de tiempo. En segundo lugar, el número de pacientes tratados con el antibiótico. En tercer lugar, la densidad de estos pacientes, es decir, el proporción de pacientes en tratamiento antibiótico en el hospital. En conjunto, estos tres factores representan la densidad de selección en el medio hospitalario. A medida que aumenta la densidad de selección, el número de cepas resistentes en el ambiente hospitalario aumenta y el número de cepas sensibles capaces de sobrevivir en ese ambiente disminuye. Esto puede facilitar la propagación de bacterias resistentes y genes de resistencia (468).

Habitualmente, el cálculo del consumo de antibióticos se ha realizado utilizando datos agregados de consumo de los antibióticos en el hospital, basados en un cociente de numerador y denominador (469).

Como numerador, las unidades de medida más utilizadas son: a) la dosis diaria definida (DDD) de la *World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics*

*Methodology* (470); b) las dosis diarias prescritas (471) y c) los días de tratamiento (DOT) (472). Cada una de ellas presenta ventajas e inconvenientes, que se exponen en la **Tabla 33**.

**Tabla 33. Unidades de medida para la monitorización del consumo de antibióticos en los hospitales** (adaptado de Rodríguez-baño et al (469))

Unidad	Definición	Cálculo	Ventajas	Inconvenientes
DDD	Dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos	Sencillo	- Sencillez de cálculo - Uso muy extendido que facilita la comparación evolutiva en una unidad o centro y con otros centros - Es la medida estándar	- No es útil para poblaciones con dosificaciones especiales (niños, insuficiencia renal, etc.) - Las dosis reales con frecuencia difieren de las DDD («sobreestima» el consumo cuando se utilizan dosis mayores y lo infraestima con dosis bajas)
DDP	Dosis habitualmente prescrita de un determinado antibiótico Con frecuencia se utilizan las dosis recomendadas en protocolos locales	No estandarizado	- Mayor aproximación a las dosis empleadas - Utilidad para comparación entre unidades de la misma especialidad en centros distintos	- Pueden existir variaciones para la DDP dentro de un mismo hospital y entre indicaciones - Dificultad para establecer comparaciones entre centros
DDT	Número de días que un paciente recibe un determinado antibiótico, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas	Complejo y variable	- Minimiza el impacto de la variabilidad de dosis empleadas - Útil para medir consumo en pacientes pediátricos o con insuficiencia renal	- No considera las dosis empleadas - Precisa mayor inversión de tiempo para su cálculo que las DDD y DDP

Como denominador, a nivel hospitalario, los más utilizados son: a) 100 (o 1.000) estancias-día y b) 100 ingresos (o altas) (473). Para una correcta evaluación de las tendencias de consumo en el tiempo, las variaciones en los indicadores hospitalarios y de consumo deben expresarse como DDD/100 estancias-día o DDD/100 altas.

La medida más utilizada es el consumo por cada 100 o 1000 estancias hospitalarias (pacientes/día), ya que es la más útil para realizar un seguimiento más estrecho e independiente de determinados servicios o unidades (474).

La información sobre las tendencias de consumo de antibióticos en España es escasa. Si embargo, en Cataluña se dispone del Programa VINCAt que establece un sistema de vigilancia unificado de las infecciones nosocomiales en los hospitales de Catalunya. Su misión es contribuir a reducir las tasas de estas infecciones mediante la vigilancia epidemiológica activa y continuada (475).

El programa VINCAt contempla que, para la monitorización del consumo de antibióticos y antifúngicos, se utilice como metodología el sistema ATC (Anatómica Terapéutica Química)

/ DDD desarrollado por el “*Drug Utilization Research Group*” i el “*Nordic Council of Medicines*”, revisado y actualizado periódicamente por el “*WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology*” (470).

Anualmente, el “*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*” de Noruega, establece la DDD para cada fármaco y vía de administración.

Sistema ATC / DDD: El propósito de este sistema ATC / DDD es el de servir como una herramienta para la investigación de la utilización de fármacos, a fin de mejorar su calidad de uso.

Clasificación ATC: Es un sistema de clasificación internacional de los fármacos utilizado en los estudios de consumo. Los clasifica en diferentes grupos según el órgano o sistema sobre el que actúan y según sus propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas.

Los indicadores básicos que utiliza son: DDD/100 estancias-día y DDD/100 ingresos o altas.

El cálculo del indicador se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{n}^{\circ} \text{ DDD/100 estancias} = \frac{\text{consumo antibiótico (expresado en g.)}}{\text{DDD} \times 100} / \text{n}^{\circ} \text{ estancias.}$$

Consumo antibiótico: es el consumo de antibióticos durante el período estudiado expresado en gramos. A la hora de la obtención de datos de consumo solo debe tenerse en cuenta el tratamiento administrado a los pacientes ingresados en el hospital, excluyendo el administrado en el hospital de día, urgencias, pacientes ambulatorios o tratamientos al alta.

La DDD: Es la dosis media habitual de mantenimiento diaria de un fármaco utilizada para su principal indicación en adultos. Es una unidad técnica de medida que no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita. Permite comparar diferentes



centros entre sí y analizar las tendencias de consumo de un hospital en el tiempo. Es actualmente la unidad más empleada ya que permite establecer comparaciones de una forma más generalizada, aunque no está exenta de importantes limitaciones, entre las que cabe destacar al imposibilidad de comparar áreas como pediatría o nefrología (en las que las dosis utilizadas discrepan significativamente de la DDD) y, sobre todo, el hecho de que una misma DDD puede expresar exposiciones a los antibióticos muy diferentes en distintas áreas en función del tipo de dosificación empleada y su duración (469, 473, 476, 477).

### **DDD de tigeciclina** (470)

ATC code	Name	DDD	U
J01AA12	<u>tigecycline</u>	0.1	g

Número de estancias: Una estancia hospitalaria es una cama ocupada un día durante un tiempo determinado.

$$\text{N}^{\circ} \text{ estancias} = \text{n}^{\circ} \text{ camas} \times \text{días} \times \text{ocupación.}$$

$$\text{Ocupación} = \text{n}^{\circ} \text{ días cama ocupada} / \text{n}^{\circ} \text{ días en que la cama podría haber estado ocupada.}$$

DDD/100 estancias-día: hace referencia a la exposición del hospital a los antibióticos, de tal manera que permite conocer la presión o exposición de los antibióticos en el medio hospitalario. Sin embargo, dicha unidad de medida no refleja claramente la presión del antibiótico sobre el paciente, puesto que no aporta información sobre el número y proporción de pacientes expuestos al mismo (473, 476). Se trata del indicador más utilizado a pesar de que no permite una completa interpretación de las tendencias de consumo.

DDD/100 ingresos o altas: hace referencia a la población expuesta a los antibióticos.

Permite facilitar la interpretación de las comparaciones y analizar las tendencias en el

consumo de antimicrobianos. Se trata de un indicador que complementa la interpretación de las tendencias de consumo en el tiempo haciendo los resultados más representativos del consumo de antibióticos. Su inconveniente es que es un indicador difícil de obtener (473, 474, 476).

Gracias a estos datos, se pueden desarrollar estrategias de monitorización de consumo para poder establecer medidas que conduzcan a un control en las resistencias a los antibióticos, y que deben abordarse desde un punto de vista multidisciplinar e integral en el seno de los programas de optimización de uso de antibióticos (PROA) de cada hospital (469).



## **1.5. Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA)**

Se han descrito diversas estrategias para el seguimiento y control del uso de antimicrobianos, como por ejemplo: establecimiento de planes de educación en el área de la antibioticoterapia (formación continuada, elaboración de guías y protocolos de terapéutica antimicrobiana actualizadas periódicamente, establecimiento rutinario de auditorías terapéuticas de los antibióticos más importantes y opinión de expertos); instauración de políticas restrictivas de la prescripción de determinados antibióticos, rotación de antibióticos, adecuación de la prescripción de antimicrobianos a las sensibilidades antibióticas del hospital, seguimiento de los resultados de los estudios microbiológicos, interrupción automática de la prescripción antibiótica (caso de profilaxis quirúrgica), desescalonamiento terapéutico y desarrollo de programas de optimización de antimicrobianos (PROA). La complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas y el aumento de las resistencias hace necesario el establecimiento de PROA en los hospitales (469). Los PROA han sido definidos como la expresión de un esfuerzo mantenido de una institución sanitaria por optimizar el uso de antimicrobianos en pacientes hospitalizados con la intención de: *a)* mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones; *b)* minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo la aparición y diseminación de resistencias); y *c)* garantizar la utilización de tratamientos coste-efectivos.

Los PROA son programas de mejora de calidad. Para su éxito, es imprescindible que se constituyan como programas institucionales en los hospitales y que sean liderados por los profesionales con el mayor reconocimiento científico-técnico en el uso de antimicrobianos y en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas. Se ha elaborado un documento de consenso a iniciativa del Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y consensuado además con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) (469).

Este documento describe la necesidad de implementar PROA en los hospitales españoles y proponer a los profesionales sanitarios y a las administraciones sanitarias implicados en el problema recomendaciones para la implantación de PROA basadas en un modelo de funcionamiento adaptado a las diferentes circunstancias sociosanitarias de la atención hospitalaria en nuestro país. Para ello tiene como objetivos específicos formular recomendaciones sobre: a) Los objetivos y prioridades de los PROA; b) Las actividades realizables en el seno de los PROA; c) La estructura y organización de los PROA en los hospitales españoles; y d) La evaluación del impacto de las actividades desarrolladas por los PROA.

La filosofía general de los PROA es que deben funcionar como instrumentos de ayuda al prescriptor en la toma de decisiones sobre la utilización de antimicrobianos, priorizando los aspectos no impositivos y los formativos sobre los restrictivos. Por otro lado, su funcionamiento debe estar basado en una estrategia de la mejora continua, debiendo contemplar de manera global los distintos aspectos del uso apropiado de los antimicrobianos.

## **2.OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN**

---



## 2. Objetivos y justificación

El arsenal de nuevos agentes antimicrobianos desarrollados en los últimos años es escaso, lo cual nos lleva a una ausencia de nuevas moléculas para el tratamiento de MMR, principalmente en el campo de los microorganismos gramnegativos (478, 479).

Tigeciclina es el primero de una nueva clase de antibióticos de la familia de las tetraciclinas, denominada glicilciclinas. Posee un amplio espectro de acción que incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias y microorganismos atípicos. Así mismo, es activa frente a un gran número de MMR (160-162).

La EMA autorizó el uso de tigeciclina para el tratamiento de IPTBc e IIAc tras los correspondientes ensayos clínicos de fase 3 en los que se demostró su no inferioridad respecto a antibióticos comparadores (274, 275, 281, 394, 396).

En abril del año 2006 se aprobó su comercialización en España.

En febrero de 2007 fue incluida en la guía farmacoterapéutica de nuestro hospital.

El 1 de septiembre de 2010 la FDA emitió un comunicado de alerta sobre la seguridad de tigeciclina, donde advirtió un mayor riesgo de muerte con tigeciclina en comparación con otros antibióticos usados para el tratamiento de infecciones similares (399).

Un poco más tarde, el 17 de febrero del 2011, la EMA reevaluó el beneficio y riesgo de tigeciclina tras cinco años desde su comercialización y advirtió que tigeciclina debe ser utilizada únicamente para las indicaciones aprobadas y sólo cuando no se disponga de otros antibióticos alternativos (401).

En junio de 2011 se implantó en nuestro hospital un PROA que se utiliza mayoritariamente para el seguimiento de los pacientes sometidos a tratamiento con antibióticos con elevado impacto ecológico hospitalario y los de coste elevado.

El 9 de septiembre de 2013 la FDA emitió de nuevo un comunicado de alerta sobre la seguridad de tigeciclina, donde advirtió que un análisis adicional que se realizó de las indicaciones aprobadas por la FDA tras el comunicado emitido en septiembre de 2010,



mostró un aumento del riesgo de muerte cuando tigeciclina se usaba tanto para indicaciones aprobadas por la FDA como también para indicaciones no aprobadas (400). Como resultado se aprobó un nuevo recuadro con advertencia BB que se agregó a la ficha técnica de tigeciclina. Tigeciclina cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento de IPTBc, IIAc y NAC. Según el dictamen emitido por la FDA no se indica tigeciclina para el tratamiento de las IPD o para la NIH o NAVM. Se concluyó que los profesionales sanitarios deben reservar el uso de tigeciclina en circunstancias donde otros tratamientos alternativos no son adecuados o existe intolerancia a estos.

## 2.1. Hipótesis

En base a los dictámenes emitidos por las diferentes agencias reguladoras sobre el aumento del riesgo de mortalidad asociada a su utilización es de esperar una disminución en la utilización de tigeciclina en la práctica clínica.

La FDA y posteriormente la EMA emitieron una serie de alertas de seguridad asociadas al uso de tigeciclina, debido a la asociación que se le atribuyó a tigeciclina sobre el aumento de mortalidad observada en varios meta-análisis. Dichos meta-análisis incluían EC donde se había evaluado el uso de tigeciclina frente a antibióticos comparadores, utilizados para la misma indicación y donde se observó una mayor mortalidad con el uso de tigeciclina. Es cierto que las condiciones de estudio en los EC, habitualmente condiciones ideales, se alejan a menudo de la realidad de la práctica clínica habitual. En condiciones reales es frecuente el uso fuera de indicación, muchas veces son indicaciones no evaluadas en EC, posología y duración de tratamiento diferentes de las aprobadas, así como uso de antibióticos concomitantes. De ello se deriva la importancia de valorar la evolución temporal de la prescripción de tigeciclina tras la alerta seguridad y tras la implantación de un PROA, así como la efectividad y seguridad de éste antibiótico en condiciones de práctica clínica habitual. Debido a la gran importancia de la alerta de seguridad es de esperar una disminución en el consumo y prescripciones de tigeciclina.

## 2.2. Objetivo principal:

**2.1.1. Primer objetivo:** Cuantificar la evolución temporal de consumo y prescripción de tigeciclina después de una serie de alertas de seguridad de las agencias reguladoras y tras la implantación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos.

A medida que se van sucediendo las diferentes alertas de seguridad en el tiempo es de esperar que el impacto en prescripción se modifique y sea diferente entre los diferentes períodos.

En el presente estudio se cuantificó la evolución temporal de consumo y prescripción de tigeciclina después de una serie de alertas de las agencias reguladoras y tras la implantación de un PROA.

### **2.3. Objetivos secundarios**

#### **2.2.1. Segundo objetivo: Describir las características de los pacientes susceptibles de ser tratados con tigeciclina.**

En el presente estudio se describieron las características de los pacientes susceptibles de ser tratados con tigeciclina.

#### **2.2.2. Tercer objetivo: Analizar las posibles diferencias de los perfiles de los pacientes que reciben tratamiento con tigeciclina antes y después de la emisión de las alertas por parte de las agencias reguladoras y tras la implantación de un PROA con el apoyo de un programa informático para la optimización de los tratamientos con antimicrobianos.**

Se ha descrito que la emisión de alertas de seguridad habitualmente provocan una reacción en la decisión a tomar por parte de los clínicos a la hora de prescribir o no un fármaco. En el caso de alertas donde se atribuye mortalidad a un fármaco la gravedad aumenta y consecuentemente el perfil de pacientes a quien se le prescribe el fármaco en principio se espera que muestren ciertas diferencias.

En el presente estudio se analizaron las posibles diferencias de los perfiles de los pacientes que recibieron tratamiento con tigeciclina antes y después de la emisión de las alertas por parte de las agencias reguladoras y tras la implantación de un PROA.

**2.2.3. Cuarto objetivo:** Valorar la efectividad de tigeciclina y determinar los factores de riesgo de mortalidad en los pacientes sometidos a tratamiento con este antibiótico.

Se ha cuestionado ampliamente la efectividad y seguridad de tigeciclina. En cuanto a la efectividad, aún se desconoce si en algunas indicaciones y/o situaciones clínicas las dosis habituales podrían ser infraterapéuticas, de ahí que se utilice cada vez más a dosis más altas de las habituales así como asociada a otros antibióticos buscando una actividad sinérgica. En cuanto a la seguridad, sería interesante obtener más información acerca de los posibles factores asociados a una mayor mortalidad, sobretodo en condiciones habituales de uso.

En el presente estudio se valoró la efectividad de tigeciclina y se determinaron los factores de riesgo de mortalidad.

En primer lugar se valoró la efectividad de tigeciclina realizando un análisis comparativo de los pacientes con evolución favorable frente a los que presentaron fracaso terapéutico.

Posteriormente se realizó un subanálisis de la efectividad de tigeciclina cuando se utilizó en dosis más altas de lo habitual (según aprobadas en ficha técnica).

En segundo lugar se determinaron los factores de riesgo de mortalidad cruda a los 30 y 60 días mediante un análisis comparativo de mortalidad frente a no mortalidad.



## **3.MATERIAL Y MÉTODO**

---



### **3. Material y método**

#### **3.1 . Descripción del estudio**

##### **3.1.1 Población y ámbito de estudio**

El estudio se realizó en el Hospital del Mar de Barcelona, que es un hospital universitario de tercer nivel, con 431 camas, 18 de las cuales corresponden a cuidados intensivos.

El hospital del Mar es el hospital de referencia del área Barcelona litoral, que comprende más de 320.000 habitantes y engloba a los barrios de Ciutat Vella, la Barceloneta y la Mina de Barcelona.

##### **3.1.2 Diseño del estudio**

Se diseñó un estudio prospectivo observacional del uso de tigeciclina, en el que se recogieron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tigeciclina por presentar algún tipo de infección.

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Mar (CEIC-Parc de Salut Mar).

##### **3.1.3 Criterios de inclusión de los pacientes**

Se incluyeron todos los pacientes, mayores de 18 años, en los que se les administró al menos una dosis de tigeciclina.

##### **3.1.4 Criterios de exclusión de los pacientes**

Se excluyeron todos los pacientes menores de 18 años o que no tuvieran ingreso hospitalario durante el tratamiento de tigeciclina (urgencias). En el caso de pacientes con más de un episodio de tratamiento con tigeciclina, se tuvo en cuenta únicamente el primer episodio de tratamiento con este antibiótico, descartando los posteriores episodios.



### 3.1.5 Proceso de selección y recogida de episodios

La selección de episodios se realizó mediante la revisión diaria de las prescripciones antibióticas del hospital mediante el buscador de programa de prescripción electrónica de los pacientes que iniciaban tratamiento con tigeciclina ingresados en las diferentes unidades médicas, quirúrgicas y de UCI del hospital.

Mediante esta búsqueda, se recogieron los datos de aquellos pacientes en tratamiento con tigeciclina que cumplieron los criterios de inclusión anteriormente citados y se seguían durante todo el ingreso hospitalario.

### 3.1.6 Datos recogidos

Se recogieron prospectivamente todos los datos clínicos de cada paciente a partir de la historia clínica informatizada, procedentes tanto de los informes médicos, gráficas de enfermería, registros microbiológicos, analíticas y curso clínico. Los datos se registraron en la hoja de recogida de datos de cada paciente (**Véase Anexo 1**). Los datos microbiológicos, analíticos y de tratamiento se obtuvieron desde el Servicio de Farmacia directamente a través del programa informático integrado en el hospital de "Historia Clínica Informatizada".

Los datos recogidos fueron los siguientes:

**Demográficos:** edad, sexo.

**Clínicos al ingreso y durante el ingreso:**

Unidad de hospitalización durante el tratamiento con tigeciclina (médica, quirúrgica, UCI).

Se clasificó como paciente quirúrgico a aquellos con cirugía previa o durante el tratamiento con tigeciclina, se clasificó como paciente crítico aquellos en los que se prescribió el tratamiento con tigeciclina durante su estancia en la UCI, el resto de pacientes se clasificaron como médicos.

Índice de Charlson agrupado (480), clasificado en una puntuación de 0, 1 y 2 (se consideró una puntuación de 2 en los casos con índice de Charlson igual o superior a 2).

Tiempo transcurrido hasta la prescripción de tigeciclina, desde el inicio de la infección hasta la prescripción de tigeciclina y, en su caso, desde la cirugía hasta la prescripción de tigeciclina.

**Clasificación de la gravedad de los pacientes al ingreso y al iniciar tratamiento con tigeciclina:** el nivel de gravedad de los pacientes fue calculado mediante la puntuación del *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) (481). En el cálculo de este parámetro, los valores de las variables no disponibles se consideraron como valores dentro del rango establecido como “normal” (**Véase Anexo 2**).

**Datos relativos a la infección que motivó la prescripción de tigeciclina:**

Según el foco, las infecciones se clasificaron en IPTB, IIA, infección del tracto respiratorio inferior, sepsis de origen desconocido, ITU, SNC, osteomielitis, asociadas a catéter, ginecológicas o endocarditis.

Se identificó si en el episodio existía un foco único o múltiple de infección.

Acorde con el origen de la infección se clasificó ésta como comunitaria o nosocomial; se consideró comunitaria cuando se observó al menos un cultivo positivo en el momento del ingreso hospitalario en las primeras 48 horas después del mismo en los pacientes sin otros criterios de riesgo, se consideró nosocomial cuando se observó al menos un cultivo positivo obtenido después de un mínimo de 48 horas desde el ingreso hospitalario. No se recogieron como tal las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, siendo clasificadas como nosocomiales.

Se identificó la presencia de bacteriemia durante el tratamiento con tigeciclina. Así, se definió bacteriemia como el aislamiento de microorganismos en dos o más frascos de

hemocultivo o en un único frasco cuando se consideró como fuente de infección con cultivo positivo y/o una localización clínicamente evidente de infección.

Se clasificaron también como infección monomicrobiana o polimicrobiana (aislamiento de dos o más patógenos en los cultivos).

Se identificaron los cultivos previos a la prescripción de tigeciclina y se clasificaron según su procedencia, absceso, esputo, líquido peritoneal, frotis herida, líquido de nutrición, bilis, úlcera presión, hemocultivos, broncoaspirado, líquido cefalorraquídeo, herida quirúrgica, urinocultivo, conexión de catéter, líquido pleural, líquido de drenaje, biopsia y faringe.

Se identificaron las especies de los microorganismos aislados relacionados con el tratamiento con tigeciclina.

#### **Datos relativos a la terapia con tigeciclina:**

Se recogieron los siguientes datos:

El total de días en tratamiento con tigeciclina.

Tratamiento de primera elección.

Tratamiento de rescate: se consideró rescate cuando se prescribió como consecuencia del fracaso o aparición de efectos adversos con otros antibióticos utilizados previamente a la prescripción de tigeciclina (para cualquier infección).

Tratamiento empírico o dirigido, en función de si se había identificado el microorganismo causante de la infección en el momento de iniciar el tratamiento con tigeciclina.

Se definió como tratamiento empírico aquel que fue prescrito para la cobertura de una infección sin el conocimiento del agente etiológico causante de la misma.

Se consideró tratamiento dirigido cuando la prescripción de tigeciclina se efectuó tras conocer el aislamiento del microorganismo implicado en la infección.

Por otro lado, se determinó si se cumplió correctamente con la pauta posológica de tratamiento con tigeciclina. De esta manera, se registró si la frecuencia de administración y la dosis de tigeciclina fueron adecuadas, así como si se efectuó la administración de la dosis de carga. También se recogieron datos relativos al cumplimiento de las indicaciones establecidas por la EMA (IPTB y IIA).

**Datos del tratamiento antibiótico previo al tratamiento con tigeciclina:** se recogieron los antibióticos administrados al paciente previamente al tratamiento con tigeciclina. Se clasificaron los antibióticos en los siguientes grupos: penicilinas, quinolonas, carbapenémicos, cefalosporinas, linezolid, aminoglucósidos, metronidazol, glucopéptidos, lincosamidas, cotrimoxazol, aztreonam, colistina, daptomicina, macrólidos y rifampicina. Se cuantificaron la cantidad de días de tratamiento antimicrobiano total y para cada uno de los antimicrobianos anteriormente citados.

**Datos del tratamiento administrado de forma concomitante con tigeciclina:** se recogieron los antibióticos administrados de forma concomitante con tigeciclina. Se clasificaron los antibióticos en los siguientes grupos: penicilinas, quinolonas, carbapenémicos, cefalosporinas, linezolid, aminoglucósidos, metronidazol, vancomicina, clindamicina, cotrimoxazol, aztreonam, colistina, daptomicina, macrólidos y rifampicina.

**Datos de la evolución microbiológica y clínica de los pacientes:**

Se recogieron los cultivos posteriores a la prescripción de tigeciclina y se identificaron los microorganismos aislados. La evolución microbiológica se clasificó como erradicación (cuando se obtuvieron cultivos negativos), persistencia (cuando se identificó el mismo microorganismo que en cultivos previos a la prescripción de tigeciclina) o indeterminado (cuando no se realizaron cultivos posteriores a la prescripción de tigeciclina).

Se clasificó la evolución clínica como favorable o fracaso terapéutico en función del resultado clínico obtenido tras el tratamiento con tigeciclina.

Se definió como evolución favorable cuando el paciente presentaba resolución de los signos y síntomas que habían originado el tratamiento con tigeciclina, en los casos de mejoría y finalización del tratamiento con tigeciclina, cuando se requirió la conversión del tratamiento parenteral a tratamiento oral (terapia secuencial) o en los casos en que el paciente se fue de alta.

Se definió fracaso terapéutico a la situación de persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas de la infección inicial, o a la aparición de nuevos signos o síntomas en la infección originaria o nueva infección o si el paciente había tenido una respuesta insuficiente al tratamiento que precisaba sustitución de tigeciclina por tratamiento alternativo.

**Datos relativos a la aparición de flora emergente:** se consideró flora emergente al aislamiento de microorganismos una vez iniciado el tratamiento con tigeciclina y que no fueron identificados en los cultivos previos al tratamiento con tigeciclina.

**Descripción de la mortalidad:** se recogió la mortalidad hospitalaria durante el ingreso (mortalidad cruda) así como los casos de muerte ocurridos dentro de los 30 y 60 días desde el inicio del tratamiento con tigeciclina.

## 3.2 . Análisis estadístico

### 3.2.1 Cálculo de muestra

En base a la hipótesis del estudio, según los dictámenes emitidos por las diferentes agencias reguladoras sobre el aumento del riesgo de mortalidad asociada a su uso es de esperar una disminución en la utilización de tigeciclina en la práctica clínica.

Se calculó el tamaño de muestra necesario para estimar una disminución en el uso de tigeciclina como máximo del 80% con una confianza del 95% y un error máximo de  $\pm 5\%$ .

Fórmula utilizada para el cálculo de muestra:

$$n = Z^2 \alpha / 2 \frac{\pi (1 - \pi)}{\varepsilon^2}$$

n = el tamaño de la muestra que se pretende calcular

Z = es la desviación del valor medio considerada aceptable para lograr el nivel de confianza deseado. Para un nivel de confianza 95%  $\rightarrow Z=1,96$

$\varepsilon$  = Margen de error máximo que admitimos (5%)

$\pi$ = Proporción que esperamos encontrar

Se calculó una muestra mínima de 246 pacientes.

### 3.2.2 Estadística descriptiva

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes (población total) y de los diferentes perfiles de pacientes que recibieron tratamiento con tigeciclina antes de la emisión de la alerta de seguridad (período cero y cohorte 1), después de la emisión de la

alerta por la agencia reguladora FDA (período uno y cohorte 2) y tras la implantación de un PROA en el hospital donde se efectuó el estudio (período dos y cohorte 3).

Como estadística descriptiva se calcularon las frecuencias para las variables categóricas, las medias y los intervalos de confianza para las variables cuantitativas continuas con distribución paramétrica, y las medianas y sus percentiles para las variables cuantitativas con distribución no paramétrica.

Para la comparación de medias entre muestras independientes se utilizó la prueba Anova para las variables que siguieron una distribución normal, o la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis y U Mann-Whitney para las variables que no siguieron una distribución normal. Para las variables dicotómicas, se calcularon las proporciones mediante las tablas de contingencia, y a nivel estadístico se utilizó el *test de  $\chi^2$*  y el *test exacto de Fischer*. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

### **3.2.3. Análisis de regresión logística**

Se realizó un análisis independiente de eficacia (factores de riesgo de evolución favorable y del uso de tigeciclina a dosis altas) y de mortalidad (factores de riesgo de mortalidad a los 30 días y a los 60 días).

Se realizó un análisis bivariado con la prueba de *chi cuadrado* y *test exacto de Fischer* para variables categóricas y *t student* para las cuantitativas. Se estableció como significación estadística una  $p < 0,05$ . Posteriormente se realizó una regresión logística univariante de las variables estadísticamente significativas. A continuación se seleccionaron las variables estadísticamente significativas y clínicamente relevantes para realizar el análisis de regresión logística multivariante. Los coeficientes de regresión logística se utilizan para estimar la razón de las ventajas (*Odds Ratio* (OR) o razón de odds) de cada variable independiente del modelo.

### 3.2.4. Análisis de series temporales interrumpidas (STI)

Con el fin de evaluar el impacto de la primera alerta de la FDA y la implantación del PROA sobre el consumo de tigeciclina evaluado mediante el consumo de DDD/100 estancias-día (DDD/100e-día), se diseñó un modelo de regresión lineal segmentada para series de tiempo interrumpido según el siguiente modelo (482):

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 \text{Tiempo } t + \beta_2 \text{ intervención 1 } T_t + \beta_3 \text{ tiempo después de la intervención 1 } T_t + \beta_4 \text{ intervención 2 } T_t + \beta_5 \text{ tiempo después de la intervención 2 } T_t + (\beta_6) + e_t$$

Siendo:

$Y_t$ : Tasa de consumo medio (DDD/100e-día) en tiempo  $t$ .

Tiempo  $t$  ( $T_t$ ): Tiempo en meses desde el inicio del período de observación.

$\beta_0$ : constante que indica el nivel basal de DDD/100e-día a tiempo 0.

$\beta_1$  Tiempo  $t$ : coeficiente que indica el cambio de la media de DDD/100e-día (tendencia basal mensual) que ocurre en cada mes previo a la primera alerta de la FDA (pendiente cohorte 1).

$\beta_2$  intervención 1  $T_t$ : coeficiente que indica el cambio en el nivel medio mensual de DDD/100e-día después de la primera alerta de la FDA.

$\beta_3$  tiempo después de la intervención 1  $T_t$ : coeficiente que indica el cambio en la tendencia de la media mensual de DDD/100e-día después de la primera alerta de la FDA, en comparación con la media mensual previa a la alerta (impacto de la intervención de la alerta de la FDA sobre el cambio en la tendencia mensual de la variable).

La suma  $\beta_1 + \beta_3$  representa la pendiente post-intervención.



$\beta_4$  intervención 2 Tt: coeficiente que indica el cambio en el nivel medio mensual de DDD/100e-día después de la implantación del PROA.

$\beta_5$  tiempo después de la intervención 2 Tt: coeficiente que indica el cambio en la tendencia de la media mensual de DDD/100e-día después de la implantación del PROA, en comparación con la media mensual previa a su implantación (impacto de la intervención (PROA) sobre el cambio en la tendencia mensual de la variable).

$\beta_6$ : efecto del uso de tigeciclina a dosis altas.

Error a tiempo t,  $\epsilon_t$ : indica la variabilidad aleatoria no explicada por el modelo.

De esta manera, el efecto de la alerta de la FDA y la implementación del PROA podrían ser evaluados tanto por su efecto puntual sobre el nivel en el mes de la intervención como por los cambios permanentes en la tendencia durante los diferentes períodos de estudio.

# 4.RESULTADOS

---



## 4.Resultados

### 4.1. Epidemiología

Se realizó un estudio prospectivo observacional desde el 1 de febrero de 2007 hasta el 1 de febrero de 2013 (6 años) de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tigeciclina como tratamiento antibiótico. En total se seleccionaron 524 pacientes.

### 4.2. Características de los pacientes tratados con tigeciclina

#### 4.2.1. Características clínicas de los pacientes

En la **Tabla 34** se describen las características clínicas de los pacientes tratados con tigeciclina. Aproximadamente un 55% eran hombres, con una edad media de 64 años, casi el 40% con índice de Charlson de 0, la puntuación SAPS II al ingreso fue de 30 y 30,9 al inicio del tratamiento con tigeciclina, el 59% de los pacientes tuvieron una cirugía previa o durante el tratamiento con tigeciclina y el 25% eran pacientes críticos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 23 días y de 6 días desde la infección hasta iniciar tratamiento con tigeciclina. El 37% de los pacientes tratados con tigeciclina eran alérgicos a penicilina.

**Tabla 34. Características clínicas de los pacientes tratados con tigeciclina**

Características clínicas de los pacientes	N = 524
<b>Variables demográficas</b>	
Sexo, hombres, n (%)	287 (54,8)
Edad , años, m ( $\pm$ SD)	64,73 ( $\pm$ 16,13)
<b>Índice Charlson agrupado, n (%)</b>	
0	197(37,6)

1	139 (26,5)
2	188 (35,9)
<b>Gravedad de los pacientes, m (<math>\pm</math>SD)</b>	
SAPS II ingreso	30,04 ( $\pm$ 11,85)
SAPS II al inicio de tigeciclina	30,9 ( $\pm$ 12,90)
<b>Tipo de paciente, n (%)</b>	
Quirúrgico	232 (44,3)
Médico	158 (30,1)
Crítico	134 (25,6)
<b>Estancia en el hospital, días, md (p25-p75)</b>	<b>23 (11-44)</b>
<b>Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina, días, md (p25-p75)</b>	<b>6 (0-23)</b>
<b>Estancia desde finalización tigeciclina hasta alta hospitalaria, días, md (p25-p75)</b>	<b>4 (0-17)</b>
<b>Ingreso en UCI durante la hospitalización, n (%)</b>	<b>164 (31,3)</b>
<b>Cirugía previa, n (%)</b>	<b>299 (57,1)</b>
<b>Cirugía previa o durante tratamiento con tigeciclina, n (%)</b>	<b>311 (59,4)</b>
<b>Días desde cirugía hasta inicio tigeciclina, días, md (p25-p75)</b>	<b>4 (1-14)</b>
<b>Alergia a penicilina, n (%)</b>	<b>194 (37)</b>

**SAPS: Simplified Acute Physiologic Score-II; m: media, SD: desviación estándar; md: mediana; p: percentil**

#### 4.2.2. Datos relativos a la infección

Tal y como se describe en la **Tabla 35**, los focos de infección mayoritarios fueron IPTB (36%) e IIA (35%). En más del 50% de los pacientes el foco fue único y un 56% de infecciones fueron nosocomiales. Aproximadamente un 39% de las infecciones fueron monomicrobianas y los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *E. coli* (15%) y *Streptococcus* spp. (10%). Un 19% de los pacientes presentaron bacteriemia. En casi el 25% apareció flora emergente una vez iniciado el tratamiento con tigeciclina, siendo *P. aeruginosa* y *Candida* spp. los microorganismos más frecuentemente aislados.

**Tabla 35. Características microbiológicas de la infección tratada con tigeciclina**

Foco de infección	N (%)
1. IPTB	190 (36,3)
2. IIA	184 (35,1)
3. Tracto respiratorio inferior	79 (15,1)
4. Sepsis origen desconocido	39 (7,4)
5. ITU	16 (3,1)
6. SNC	11 (2,1)
7. Osteomielitis	7 (1,3)
8. Catéter	6 (1,1)
9. Ginecológica	4 (0,8)
10. Endocarditis	1 (0,2)
Foco único	269 (51,3)

<b>Foco múltiple</b>	105 (20)
<b>Foco desconocido</b>	150 (28,7)
<b>Infección nosocomial</b>	293 (55,9)
<b>Bacteriemia</b>	99 (18,9)
<b>Cultivos positivos previos a tigeciclina</b>	340 (64,9)
<b>Infección monomicrobiana</b>	204 (38,9)
<b>Infección polimicrobiana</b>	169 (32,3)
<b>Infección por microorganismo desconocido</b>	151 (28,8)
<b>Microorganismos aislados</b>	
<b>1. <i>E. coli</i></b>	82 (15,6)
<b>2. <i>Streptococcus</i> spp.</b>	57 (10,9)
<b>3. <i>P. aeruginosa</i></b>	50 (9,5)
<b>4. <i>Klebsiella</i> spp.</b>	48 (9,2)
<b>5. <i>E. Faecium</i></b>	44 (8,4)
<b>6. SCN</b>	43 (8,2)
<b>7. Enterobacterias BLEE</b>	42 (8)
<b>8. <i>E. faecalis</i></b>	36 (6,9)
<b>9. SASM</b>	33 (6,3)
<b>10. SARM</b>	25 (4,8)
<b>11. <i>Bacteroides</i> spp.</b>	23 (4,4)
<b>12. <i>S. maltophilia</i></b>	23 (4,4)

<b>13. <i>E. cloacae</i></b>	21 (4)
<b>14. <i>A. baumannii</i></b>	18 (3,4)
<b>15. <i>Clostridium</i> spp.</b>	12 (2,3)
<b>16. Otros anaerobios spp.</b>	13 (2,5)
<b>17. <i>Proteus</i> spp.</b>	11 (2,1)
<b>18. <i>P. aeruginosa</i> MR</b>	10 (1,9)
<b>19. <i>Morganella</i> spp.</b>	7 (1,3)
<b>20. <i>Enterococcus</i> spp.</b>	5 (1)
<b>21. <i>S. pneumoniae</i></b>	4 (0,8)
<b>22. <i>Serratia</i> spp.</b>	3 (0,6)
<b>23. <i>S. pyogenes</i></b>	3 (0,6)
<b>24. <i>H. influenzae</i></b>	3 (0,6)
<b>25. <i>Alcaligenes</i> spp.</b>	1 (0,2)
<b>Aparición de flora emergente</b>	129 (24,6)
<b>Flora emergente aislada</b>	
<b>1. <i>P. aeruginosa</i></b>	46 (8,8)
<b>2. <i>Candida</i> spp.</b>	42 (8)
<b>3. <i>E. coli</i></b>	18 (3,4)
<b>4. <i>Klebsiella</i> spp.</b>	23 (4,4)
<b>5. <i>E. cloacae</i></b>	12 (2,3)
<b>6. <i>E. faecalis</i></b>	11 (2,1)



7. <i>Bacteroides</i> spp.	10 (1,9)
8. <i>Proteus</i> spp.	8 (1,5)
9. <i>S. maltophilia</i>	7(1,3)
10. <i>Streptococcus</i> spp.	5 (1)
11. SASM	5 (1)
12. <i>Morganella</i> spp.	4 (0,8)
13. SCN	4 (0,8)
14. <i>A. baumannii</i>	3 (0,6)
15. Anaerobios	2 (0,4)
16. <i>Serratia</i> spp.	2 (0,4)
17. <i>Providencia</i> spp.	1 (0,2)
18. SARM	1 (0,2)
Días desde cultivos positivos hasta inicio tigeciclina, días, md (p25-p75)	3,36 (2,72-4)
Días desde inicio tigeciclina hasta aparición flora emergente , días, md (p25-p75)	10,5 (6-18)

**IPTB:** infección de piel y tejidos blandos; **IIA:** infección intraabdominal; **ITU:** infección tracto urinario; **SNC:** sistema nervioso central; **SCN:** *Staphylococcus spp* coagulasa negativo; **BLEE:** beta-lactamasa espectro extendido, **SASM:** *Staphylococcus aureus* sensible meticilina; **SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente meticilina; **m:** media; **SD:** desviación estándar; **md:** mediana; **p:** percentil

### 4.2.3. Datos relativos al tratamiento

En la **Tabla 36** se exponen los resultados del análisis de características del tratamiento con tigeciclina. Respecto al cumplimiento de la pauta, más de un 75 % de pacientes recibió la dosis de carga, en casi un 5% se utilizó una dosis superior (100 mg/12h) y en apenas un 1% la frecuencia de administración fue incorrecta. Un 70% de las indicaciones de tratamiento antibiótico con tigeciclina correspondieron a aquéllas aprobadas por la EMA y el 30% restante correspondieron a indicaciones fuera de indicación o *off label*. La mediana de tratamiento con tigeciclina fue de 6 días, casi el 32% de los tratamientos fueron dirigidos y cerca de tres cuartas partes fueron tratamientos de rescate. Más de un 73% utilizó antimicrobianos previamente a tigeciclina, siendo la mediana de 2 antimicrobianos utilizados durante 6 días de antibioticoterapia. Las familias de antibiótico previos más frecuentemente utilizados fueron penicilinas, quinolonas y carbapenémicos. Más de la mitad de los tratamientos antibióticos analizados correspondieron a terapia combinada con tigeciclina con otro antimicrobiano, siendo los más frecuentes aminoglucósidos, quinolonas y carbapenémicos.

**Tabla 36. Características del tratamiento con tigeciclina**

Cumplimiento de la pauta, n (%)	
Dosis carga confirmada	411 (78,4)
Dosis superior a la permitida en ficha técnica	25 (4,8)
Frecuencia incorrecta	7 (1,3)
<b>Cumplimiento indicaciones EMA, n (%)</b>	<b>372 (71)</b>
IPTB	190 (36,3)

IIA	184 (35,1)
<b>Uso fuera de indicación o <i>off label</i></b>	152 (29)
<b>Días de tratamiento con tigeciclina , días, md (p25-p75)</b>	6 (3-11)
<b>Tratamiento antibiótico empírico, n (%)</b>	357 (68,1)
<b>Tratamiento antibiótico dirigido, n (%)</b>	167 (31,9)
<b>Rescate con tigeciclina, n (%)</b>	383 (73,1)
<b>Uso de antimicrobianos previos tigeciclina, n (%)</b>	383 (73,1)
<b>Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina, md (p25-p75)</b>	6 (0-23)
<b>Número de antimicrobianos utilizados antes de tigeciclina, md (p25-p75)</b>	2 (0-3)
<b>Antibióticos administrados previos a tigeciclina, n (%)</b>	
<b>1. Penicilinas</b>	188 (35,9)
<b>2. Quinolonas</b>	157 (30)
<b>3. Carbapenémicos</b>	152 (29)
<b>4. Cefalosporinas</b>	103 (19,7)
<b>5. Linezolid</b>	96 (18,3)
<b>6. Aminoglucósidos</b>	81 (15,5)
<b>7. Metronidazol</b>	77(14,7)
<b>8. Glucopéptidos</b>	67 (12,8)
<b>9. Clindamicina</b>	61 (11,6)
<b>10. Cotrimoxazol</b>	31 (5,9)

<b>11. Aztreonam</b>	24 (4,6)
<b>12. Colistina</b>	22 (4,2)
<b>13. Daptomicina</b>	22 (4,2)
<b>14. Macrólidos</b>	10 (1,9)
<b>15. Rifampicina</b>	5 (1,0)
<b>Coantibióticos administrados, n (%)</b>	<b>284 (54,2)</b>
<b>Nº coantibióticos administrados, md (p25-p75)</b>	<b>1 (0-1)</b>
<b>Antibióticos administrados concomitantemente con tigeciclina, n (%)</b>	
<b>1. Aminoglucósidos</b>	76 (14,5)
<b>2. Quinolonas</b>	62 (11,8)
<b>3. Carbapenems</b>	51 (9,7)
<b>4. Colistina</b>	36 (6,9)
<b>5. Penicilinas</b>	36 (6,9)
<b>6. Cefalosporinas</b>	34 (6,5)
<b>7. Aztreonam</b>	24 (4,6)
<b>8. Linezolid</b>	18 (3,4)
<b>9. Vancomicina</b>	13 (2,5)
<b>10. Metronidazol</b>	15 (2,9)
<b>11. Daptomicina</b>	8 (1,5)
<b>12. Cotrimoxazol</b>	8 (1,5)
<b>13. Clindamicina</b>	6 (1,1)

14. Rifampicina

3 (0,6)

15. Macrólidos

1 (0,2)

EMA: Agencia Europea del Medicamento; IPTB: infección de piel y tejidos blandos; IIA:

infección intraabdominal; md: mediana; p: percentil

En la siguiente tabla (**Tabla 37**) se describen los casos de tratamiento con tigeciclina en dosis altas (100 mg/12h) (n= 25).

**Tabla 37. Tratamiento con tigeciclina en dosis altas**

Infección	UCI	Patógeno	Antibiótico concomitante	Flora emergente	Resultado
<b>Cohorte 1</b> (previamente a la alerta de la FDA)					
1. SNC	SI	<i>S.maltophilia</i> <i>P.aeruginosa</i> MR SCN	Penicilina Cefalosporina Cotrimoxazol	NO	Fracaso
2. IIA	SI	<i>S.maltophilia</i> <i>Klebsiella</i> spp.	Carbapenémico	SI	Fracaso
3. ITRI	SI	<i>S.maltophilia</i>	Linezolid Quinolona	SI	Fracaso
4. IIA	NO	-----	-----	NO	Curación
5. IIA	NO	<i>Klebsiella</i> spp. <i>E.faecium</i> SARM BLEE	-----	SI	Fracaso/ éxito
<b>Cohorte 2</b> (posterior a la alerta de la FDA)					
6. IIA	NO	<i>E.faecium</i>	Cefalosporina	NO	Curación
7. ITRI	SI	<i>A.baumannii</i>	AMG	SI	Curación

8. SNC		<i>P.aeruginosa</i>	Colistina		
	SI	<i>A.baumannii</i>	AMG	NO	Curación
		<i>E.faecium</i>	Colistina		
		<i>E. cloacae</i>			
9. ITRI	SI	<i>A.baumannii</i>	Colistina	NO	Fracaso
10. ITRI	SI	<i>A.baumannii</i>	Colistina	NO	Fracaso/ éxitus
			Linezolid		
11. ITRI	SI	<i>A.baumannii</i>	Colistina	NO	Fracaso
		<i>S.pneumoniae</i>	Linezolid		
12. IPTB	NO	<i>A.baumannii</i>	-----	NO	Curación
		<i>S.maltophilia</i>			

**Cohorte 3**  
**(tras la implantación del PROA)**

13. SNC	SI	<i>E.coli</i> SCN	Linezolid	NO	Fracaso
14. IPTB	NO	<i>A.baumannii</i> SARM	-----	SI	Fracaso
15. IIA	NO	<i>E.coli</i> <i>E.faecalis</i>	-----	SI	Fracaso
16. IIA y IPTB	SI	BLEE	Carbapenémico	NO	Fracaso
17. IPTB	NO	<i>Klebsiella</i> spp.	Carbapenémico	NO	Fracaso
		<i>E.faecalis</i>	Rifampicina		
18. IIA	NO	-----	Colistina	NO	Fracaso
19. ITU	NO	<i>Klebsiella</i> spp.	Carbapenémico	NO	Curación
20. IIA	NO	<i>E.coli</i>	Aztreonam	SI	Fracaso
		SASM			
21. ITRI	NO	<i>S.maltophilia</i>	Carbapenémico	NO	Fracaso
		<i>P.aeruginosa</i>			
22. IPTB y ITRI	NO	-----	Aztreonam	SI	Fracaso
23. ITRI	NO	<i>E. cloacae</i>	AMG	SI	Curación
		<i>P.aeruginosa</i>	Quinolona		
		SASM			
24. Catéter	SI	<i>C. difficile</i>	Metronidazol	SI	Curación
		<i>Streptococcus</i> spp.	Vancomicina		
		<i>P.aeruginosa</i> MR	Quinolona		
		<i>E.faecalis</i>			

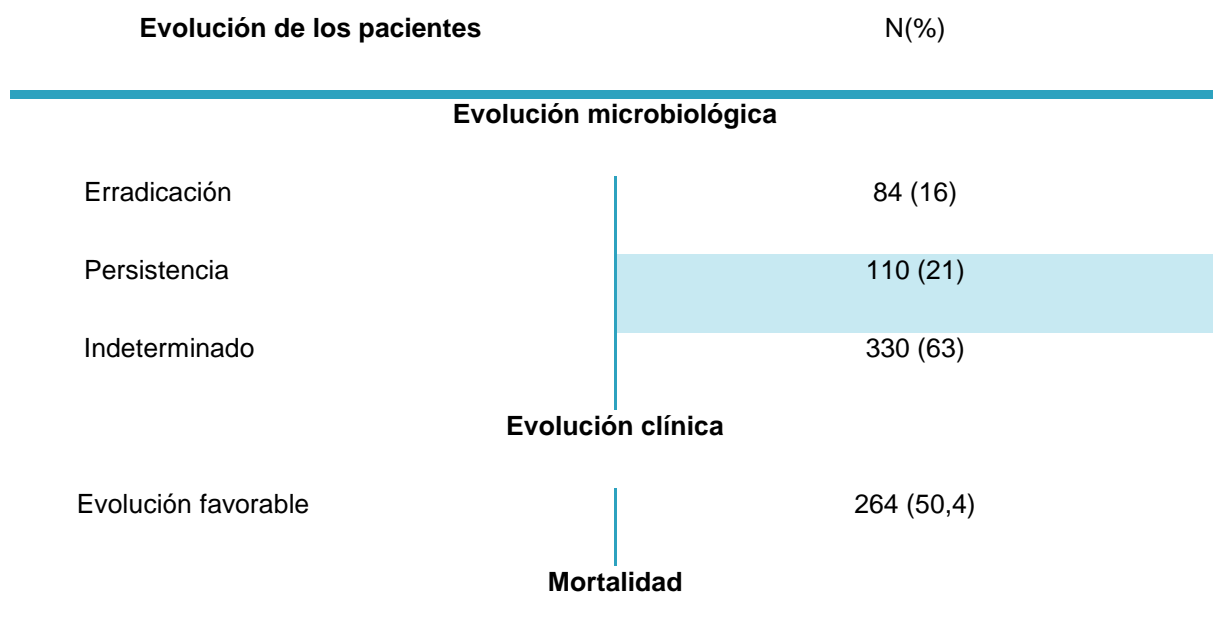
25. Catéter	NO	<i>C. difficile</i>	Metronidazol	SI	Fracaso
		<i>E.coli</i>	Vancomicina		

SNC: sistema nervioso central; IIA: infección intraabdominal; ITRI: infección tracto respiratorio inferior; IPTB: infección piel y tejidos blandos; MR: multirresistente; AMG: aminoglucósidos; ITU: infección del tracto urinario; SCN: *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; BLEE: betalactamasas de espectro extendido

#### 4.2.4. Evolución de los pacientes

En cuanto a la evolución de los pacientes (Véase Tabla 38), se evidenció erradicación microbiológica en un 16% y persistencia microbiológica en un 21%. Clínicamente, se observó evolución favorable en la mitad de los pacientes tratados con tigeciclina, la mortalidad global cruda fue del 21,6% (n=113), estando en aproximadamente la mitad de los casos (n=60) en tratamiento activo con tigeciclina en el momento de la defunción. El 18,1% fallecieron a los 30 días o antes y el 20,2% a los 60 días o antes.

**Tabla 38. Datos de efectividad y mortalidad de los pacientes en tratamiento con tigeciclina.**



<b>Mortalidad cruda</b>	113 (21,6)
<b>Mortalidad con tratamiento de tigeciclina activo</b>	60 (11,5)
<b>Mortalidad ≤ 30 días</b>	95 (18,1)
<b>Mortalidad ≤ 60 días</b>	106 (20,2)

### **4.3. Diferencias de los perfiles de los pacientes que recibieron tratamiento con tigeciclina antes y después de la emisión de las alertas de seguridad por parte de las agencias reguladoras y tras la implantación de un PROA**

#### **4.3.1. Características clínicas de los pacientes**

En la **Tabla 39** se exponen los resultados de la comparación de característica clínicas de los pacientes tratados con tigeciclina

##### Cohorte 1 (antes de la comunicación de la alerta de la agencia reguladora):

Casi un 60% eran hombres, con una edad media de 64 años. Un 39% con índice de Charlson 0. La puntuación del SAPS II al ingreso fue de casi 31 y en el momento de iniciar tigeciclina casi 32. Casi un 42% de los pacientes eran quirúrgicos y más de una cuarta parte de los pacientes eran críticos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 22 días y de 4 días desde la infección al inicio del tratamiento con tigeciclina. Más de la mitad de los pacientes tuvo cirugía previa con una mediana de 8 días desde cirugía al inicio de tigeciclina. Un 34% de los pacientes que iniciaron tigeciclina presentaba alergia a penicilina.



#### Cohorte 2 (después de la alerta):

Un 45% eran hombres, con una edad media de 64 años. Un 36% con índice de Charlson 1. La puntuación del SAPS II al ingreso fue de casi 28 y en el momento de iniciar tigeciclina de 28,4. Casi un 46% fueron pacientes quirúrgicos y un 27% críticos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 19 días y de 10 días desde la infección hasta el inicio del tratamiento con tigeciclina. Casi un 63% de los pacientes tuvo cirugía previa con una mediana de 14,6 días desde cirugía al inicio de tigeciclina. Un 38,6% presentaba alergia a penicilina.

#### Cohorte 3 (tras implantación PROA):

Aproximadamente la mitad de los pacientes fueron hombres, con una edad media de 67 años. Casi un 36% con índice de Charlson 0. La puntuación del SAPS II al ingreso fue de 27,4 y en el momento de iniciar tigeciclina de 28,2. Un 58,2% fueron pacientes quirúrgicos y un 16,4% críticos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 27 días y de 9 días desde la infección al inicio del tratamiento con tigeciclina. Un 67% tuvo cirugía previa con una mediana de casi 15 días desde cirugía al inicio de tigeciclina. Casi un 54% de los pacientes presentaba alergia a penicilina.

Se observaron diferencias significativas en las 3 cohortes en el valor del SAPS II al ingreso así como al inicio del tratamiento con tigeciclina, siendo los pacientes con un valor más alto de SAPS II los de la cohorte 1. También se observaron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria desde la infección al inicio del tratamiento con tigeciclina, siendo superior en la cohorte 2 e inferior en la 1. Así mismo, parece haber diferencias en los días desde cirugía al inicio del tratamiento con tigeciclina siendo inferior en la cohorte 1 y muy similar en las cohortes 2 y 3. En cuanto a la alergia a penicilina se observaron diferencias

significativas entre las cohortes 1 y la 3, en ésta última más de la mitad de los pacientes presentaban alergia documentada a penicilina.

**Tabla 39. Comparación de las características clínicas de las tres cohortes estudiadas.**

<b>Características clínicas de los pacientes</b>					
	<b>Total (n=524)</b>	<b>Cohorte 1 N = 387 (73,8%)</b>	<b>Cohorte 2 N = 70 (13,4%)</b>	<b>Cohorte 3 N=67 (12,8%)</b>	<b>p</b>
<b>Variables demográficas</b>					
Sexo, hombres, n (%)	287 (54,8)	222 (57,4)	32 (45,7)	33 (49,3)	0,123
Edad , años, m (SD)	64,73 (16,13)	64,5 (16,01)	64 (16,94)	67 (16,02)	0,454
<b>Índice Charlson agrupado, n (%)</b>					
0	197(37,6)	151 (39)	22 (31,4)	24 (35,8)	0,194
1	139	92 (23,8)	25 (35,75)	22 (32,8)	
2	(26,5) 188 (35,9)	144 (37,2)	23 (32,9)	21 (31,3)	
<b>Gravedad de los pacientes, m (SD)</b>					
SAPS II ingreso	30,04 (11,85)	30,92 (11,86) <sup>a</sup>	27,70 (12,26) <sup>b</sup>	27,40 (10,73) <sup>b</sup>	<b>0,017</b>
SAPS II al inicio de tigeciclina	30,9 (12,90)	31,8 (13,29) <sup>a</sup>	28,4 (10,68)	28,2 (12,2) <sup>b</sup>	<b>0,022</b>
<b>Tipo de paciente, n (%)</b>					
Quirúrgico	232	161 (41,6)	32 (45,7)	39 (58,2)	0,132
Médico	(44,3)	122 (31,5)	19 (27,1)	17 (25,4)	
Crítico	158 (30,2)	104 (26,9)	19 (27,1)	11 (16,4)	

	134 (25,6)				
<b>Estancia en el hospital, días, md (p25-p75)</b>	23 (11-44)	22 (11-42)	19 (9-51)	27 (13-55)	0,282
<b>Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina, días, md (p25-p75)</b>	6 (0-23)	4 (0-20) <sup>a</sup>	10 (0-32,25)	9 (2-32) <sup>b</sup>	<b>0,007</b>
<b>Estancia desde finalización tigeciclina hasta alta hospitalaria, días, md (p25-p75)</b>	4 (0-17)	4 (0-17)	3,5 (0-17,25)	7 (1-17)	0,390
<b>Ingreso en UCI durante la hospitalización, n (%)</b>	164 (31,3)	123 (31,8)	23 (32,9)	18 (26,9)	0,693
<b>Cirugía previa, n (%)</b>	299 (57,1)	210 (54,3)	44 (62,9)	45 (67,2)	0,083
<b>Días desde cirugía hasta inicio tigeciclina, días, md (p25-p75)</b>	4 (1-14)	8 (6,4-9,5) <sup>a</sup>	14,6 (8,9-20,2) <sup>b</sup>	14,9 (8,8-20,9) <sup>b</sup>	<b>0,024</b>
<b>Alergia a penicilina, n (%)</b>	194 (37)	131 (33,9) <sup>a</sup>	27 (38,6)	36 (53,7) <sup>b</sup>	<b>0,008</b>

a,b: agrupación resultante por comparaciones dos a dos

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*; md: mediana, p: percentil

### 4.3.2. Datos relativos a la infección

En la comparación de las características microbiológicas de los pacientes tratados con tigeciclina entre los diferentes períodos se desprenden los siguientes resultados (**Véase Tabla 40**).

#### Cohorte 1 (antes de la comunicación de la alerta):

Los focos de infección más frecuentes fueron IPTB, IIA y infección del tracto respiratorio inferior. En un 50% el foco fue único, hubo más de un 70% de infección nosocomial y un 20% presentaron bacteriemia. En un 40% la infección fue monomicrobiana. Se obtuvieron cultivos positivos previos a tigeciclina en un 62% de los pacientes con una media de 2 días desde los cultivos positivos al inicio de tigeciclina. Los microorganismos aislados con más frecuencia fueron *E.coli*, *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa* y SCN. Se aisló flora emergente en un 25% de pacientes con una mediana de casi 13 días desde el inicio de tigeciclina a la aparición de la flora. La flora emergente más frecuente fue *P. aeruginosa* y *Candida* spp..

#### Cohorte 2 (después de la alerta):

Los focos de infección más frecuentes fueron IIA, IPTB y infección del tracto respiratorio inferior. En casi un 56% el foco fue único, aproximadamente un 55% de las infecciones fueron de origen nosocomial y se observó un 11.4% de bacteriemias. En un 38.6% la infección fue monomicrobiana. Se obtuvieron cultivos positivos previos a tigeciclina en casi un 63% de los pacientes con una media de 2,5 días desde los cultivos positivos al inicio de tigeciclina. Los microorganismos aislados con más frecuencia fueron *A. baumannii*, *Streptococcus* spp.y *Klebsiella* spp.. Se aisló flora emergente en un 15,7% de pacientes con una mediana de casi 17,6 días desde el inicio de tigeciclina a la aparición de la flora

emergente, siendo los patógenos aislados con mayor frecuencia *P. aeruginosa* y *Candida* spp..

Cohorte 3 (tras implantación programa informático, PROA):

Los focos de infección más frecuentes fueron IIA, IPTB y infección del tracto respiratorio inferior. En más de la mitad de los pacientes el foco de infección fue único y la etiología de la infección fue nosocomial. Casi un 20% presentaron bacteriemia. Aproximadamente un 33% la infección fue monomicrobiana. Se obtuvieron cultivos positivos previos a tigeciclina en más de un 80% de los pacientes con una media de 5 días desde los cultivos positivos al inicio de tigeciclina. Los microorganismos aislados con más frecuencia fueron Enterobacterias BLEE y *E.coli*. Se aisló flora emergente en un 28.4% de pacientes con una mediana de casi 12 días desde el inicio de tigeciclina a la aparición de la flora. La flora emergente más frecuente fue *P. aeruginosa* y *Candida* spp..

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la infección de osteomielitis, siendo superior en la cohorte 3 e inferior en la 1. La infección de origen nosocomial fue significativamente más frecuente en la cohorte 1. También se observaron diferencias en la obtención de cultivos positivos previos al inicio del tratamiento con tigeciclina y en la incidencia de infección polimicrobiana, siendo superior en la cohorte 3. Hubo diferencias en el número de días desde que se obtuvieron los cultivos positivos hasta el inicio de tigeciclina, habiendo pasado más días en la cohorte 3 y menos en la 1. En cuanto a los microorganismos aislados se observaron diferencias en el aislamiento de: *E.coli*, Enterobacterias BLEE, *Bacteroides* spp., *E. cloacae*, *Clostridium* spp. y *A. baumannii*.

**Tabla 40. Comparación de las características microbiológicas de las tres cohortes estudiadas.**

<b>Características microbiológicas</b>					
	<b>Total (n = 524)</b>	<b>Cohorte 1 n = 387 (73,8%)</b>	<b>Cohorte 2 n = 70 (13,4%)</b>	<b>Cohorte 3 n = 67 (12,8%)</b>	<b>p</b>
<b>Foco de infección, n (%)</b>					
<b>IPTB</b>	190 (36,3)	143 (37,0)	24 (34,3)	23 (34,3)	0,858
<b>IIA</b>	184 (35,1)	133 (34,4)	25 (35,7)	26 (38,8)	0,776
<b>Tracto respiratorio inferior</b>	79 (15,1)	55 (14,2)	14 (20)	10 (14,9)	0,461
<b>Sepsis origen desconocido</b>	39 (7,4)	35 (9)	2 (2,9)	2 (3)	0,078
<b>ITU</b>	16 (3,1)	15 (3,9)	0	1 (1,5)	0,187
<b>SNC</b>	11 (2,1)	7 (1,8)	2 (2,9)	2 (3)	0,676
<b>Osteomielitis</b>	7 (1,3)	2 (0,5) <sup>a</sup>	2 (2,9)	3 (4,5) <sup>b</sup>	<b>0,014</b>
<b>Catéter</b>	6 (1,1)	3 (0,8)	0	3 (4,5)	0,059
<b>Ginecológica</b>	4 (0,8)	2 (0,5)	1 (1,4)	1 (1,5)	0,281
<b>Endocarditis</b>	1 (0,2)	0	0	1 (1,5)	0,128
<b>Foco único</b>	269 (51,3)	195 (50,4)	39 (55,7)	35 (52,2)	0,110
<b>Foco múltiple</b>	105 (20)	74 (19,1)	11 (15,7)	20 (29,9)	
<b>Foco desconocido</b>	150 (28,6)	118 (30,5)	20 (28,6)	12 (17,9)	
<b>Infección nosocomial</b>	293 (55,9)	284 (73,4)	38 (54,3)	35 (52,2)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Bacteriemia</b>	99 (18,9)	78 (20,2)	8 (11,4)	13 (19,4)	0,228
<b>Cultivos positivos previos a tigeciclina</b>	340 (64,9)	242 (62,5)	44 (62,9)	54 (80,6)	<b>0,016</b>
<b>Infección monomicrobiana,</b>	204 (38,9)	155 (40,1)	27 (38,6)	22 (32,8)	<b>0,025</b>
<b>Infección polimicrobiana</b>	169 (32,3)	113 (29,29) <sup>a</sup>	23 (32,9) <sup>a</sup>	33 (49,3) <sup>b</sup>	
<b>Infección por microorganismo desconocido</b>	151 (28,8)	119 (30,7) <sup>a</sup>	20 (28,6) <sup>a</sup>	12 (17,9) <sup>b</sup>	

<b>Días desde cultivos positivos hasta inicio tigeciclina, días , m (SD)</b>	3,36 (2,72-4)	2,1 (1,3-1,7) <sup>a</sup>	2,5 (1,2-3,9)	5,1 (2,3-7,9) <sup>b</sup>	<b>0,017</b>
<b>Microorganismos aislados, n (%)</b>					
<b>1. <i>E. coli</i></b>	82 (15,6)	62 (16)	5 (7,1)	15 (22,4)	<b>0,045</b>
<b>2. <i>Streptococcus</i> spp.</b>	57 (10,9)	41 (10,6)	9 (12,9)	7 (10,4)	0,849
<b>3. <i>P. aeruginosa</i></b>	50 (9,5)	37 (9,6)	6 (8,6)	7 (10,4)	0,932
<b>4. <i>Klebsiella</i> spp.</b>	48 (9,2)	32 (8,3)	9 (12,9)	7 (10,4)	0,438
<b>5. <i>E. Faecium</i></b>	44 (8,4)	32 (8,3)	6 (8,6)	6 (9)	0,981
<b>6. SCN</b>	43 (8,2)	37 (9,6)	2 (2,9)	4 (6)	0,132
<b>7. Enterobacterias BLEE</b>	42 (8)	22 (5,7)	3 (4,3)	17 (25,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>8. <i>E. faecalis</i></b>	36 (6,9)	24 (6,2)	3 (4,3)	9 (13,4)	0,081
<b>9. SASM</b>	33 (6,3)	26 (6,7)	4 (5,7)	3 (4,5)	0,914
<b>10. SARM</b>	25 (4,8)	16 (4,1)	3 (4,3)	6 (9)	0,219
<b>11. <i>Bacteroides</i> spp.</b>	23 (4,4)	23 (5,9)	0	0	<b>0,006</b>
<b>12. <i>S. maltophilia</i></b>	23 (4,4)	18 (4,7)	3 (4,3)	2 (3)	0,939
<b>13. <i>E. cloacae</i></b>	21 (4)	10 (2,6)	4 (5,7)	7 (10,4)	<b>0,009</b>
<b>14. <i>A. baumannii</i></b>	18 (3,4)	1 (0,3)	14 (20)	3 (4,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>15. <i>Clostridium</i> spp.</b>	12 (2,3)	5 (1,3)	0	7 (10,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>16. Otros anaerobios spp.</b>	13 (2,5)	11 (2,8)	2 (2,9)	0	0,521
<b>17. <i>Proteus</i> spp.</b>	11 (2,1)	7 (1,8)	2 (2,9)	2 (3)	0,676
<b>18. <i>P. aeruginosa</i> MR</b>	10 (1,9)	7 (1,8)	2 (2,9)	1 (1,5)	0,862
<b>19. <i>Morganella</i> spp.</b>	7 (1,3)	5 (1,3)	2 (2,9)	0	0,421
<b>20. <i>Enterococcus</i> spp.</b>	5 (1)	5 (1,3)	0	0	1
<b>21. <i>S. pneumoniae</i></b>	4 (0,8)	2 (0,5)	2 (2,9)	0	0,168
<b>22. <i>Serratia</i> spp.</b>	3 (0,6)	3 (0,8)	0	0	1
<b>23. <i>S. pyogenes</i></b>	3 (0,6)	3 (0,8)	0	0	1
<b>24. <i>H. influenzae</i></b>	3 (0,6)	2 (0,5)	0	1 (1,5)	0,379
<b>25. <i>Alcaligenes</i> spp.</b>	1 (0,2)	0	0	1 (1,5)	0,128
<b>Flora emergente</b>					
<b>Aparición de flora</b>	129 (24,6)	99 (25,6)	11 (15,7)	19 (28,4)	0,158

emergente, n (%)					
Días desde inicio tigeclina hasta aparición flora emergente , días, md (p25-p75)	10,5 (6-18)	12,9 (10,6-15,2)	17,6 (8-27,3)	12,1 (8,4-15,8)	0,603
<b>Flora emergente aislada, n (%)</b>					
1. <i>P. aeruginosa</i>	46 (8,8)	39 (10,1)	2 (2,9)	5 (7,5)	0,134
2. <i>Candida</i> spp.	42 (8)	34 (8,8)	3 (4,3)	5 (7,5)	0,436
3. <i>E. coli</i>	18 (3,4)	13 (3,4)	1 (1,4)	4 (6)	0,370
4. <i>Klebsiella</i> spp.	23 (4,4)	18 (4,7)	2 (2,9)	3 (4,5)	0,881
5. <i>E. cloacae</i>	12 (2,3)	10 (2,6)	2 (2,9)	0	0,615
6. <i>E. faecalis</i>	11 (2,1)	5 (1,3) <sup>a</sup>	2 (2,9)	4 (6) <sup>b</sup>	<b>0,028</b>
7. <i>Bacteroides</i> spp.	10 (1,9)	9 (2,3)	0	1 (1,5)	0,579
8. <i>Proteus</i> spp.	8 (1,5)	5 (1,3)	1 (1,4)	2 (3)	0,420
9. <i>S. maltophilia</i>	7(1,3)	5 (1,3)	1 (1,4)	1 (1,5)	1
10. <i>Streptococcus</i> spp.	5 (1)	4 (1)	0	1 (1,5)	0,582
11. SASM	5 (1)	3 (0,8)	1 (1,4)	1 (1,5)	0,391
12. <i>Morganella</i> spp.	4 (0,8)	3 (0,8)	0	1 (1,5)	0,488
13. SCN	4 (0,8)	4 (1)	0	0	1
14. <i>A. baumannii</i>	3 (0,6)	2 (0,5)	0	1 (1,5)	0,379
15. Anaerobios spp.	2 (0,4)	2 (0,5)	0	0	1
16. <i>Serratia</i> spp.	2 (0,4)	2 (0,5)	0	0	1
17. <i>Providencia</i> spp.	1 (0,2)	0	0	1 (1,5)	0,128
18. SARM	1 (0,2)	1 (0,3)	0	0	1

a,b: agrupación resultante por comparaciones dos a dos

**IPTB:** infección de piel y tejidos blandos; **IIA:** infección intraabdominal; **ITU:** infección del tracto urinario; **SNC:** sistema nervioso central; **m:** media; **SD:** desviación estándar; **SCN:** *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo; **BLEE:** betalactamasas de espectro extendido; **SASM:** *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; **SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; **MR:** multirresistente



### 4.3.3. Datos relativos al tratamiento

La **Tabla 41** resume la comparación de datos del tratamiento de tigeciclina entre las tres cohortes definidas.

#### Cohorte 1 (antes de la comunicación de la alerta):

El tratamiento con tigeciclina fue de una mediana de 6 días, aproximadamente una cuarta parte de la terapia fue dirigida y en más de un 70% de rescate. En cuanto al cumplimiento de la pauta: en casi un 79% se administró la dosis de carga y en 1,3% se administró una dosis superior a la recomendada. Más de un 70% de los tratamientos con tigeciclina fueron para indicaciones aprobadas por la EMA. Se utilizaron una mediana de 2 antimicrobianos previos a tigeciclina en más de un 70% de los pacientes con una mediana de 4 días de tratamiento, siendo los antibióticos previos más frecuentes las penicilinas y carbapenémicos. Más de la mitad de los tratamientos estaban con, al menos, 1 antibiótico concomitante, siendo los antibióticos de las familias de los aminoglucósidos y quinolonas las combinaciones más frecuentes con tigeciclina.

#### Cohorte 2 (después de la alerta):

El tratamiento con tigeciclina fue de una mediana de 7 días, un 45% fue dirigido y más de la mitad correspondió a un tratamiento de rescate. En cuanto al cumplimiento de la pauta: en un 74% se administró la dosis de carga y en 10% se administró una dosis superior a la recomendada. En un 70% se cumplieron las indicaciones de la EMA. Se utilizaron una mediana de 2 antimicrobianos previos a tigeciclina en más de un 70% de los pacientes con una mediana de 10 días de tratamiento, siendo los antibióticos previos más comúnmente utilizados previamente aquéllos pertenecientes a las familias de quinolonas y carbapenémicos. Por otro lado, más de la mitad de tratamientos con tigeciclina se trataban de terapias de combinación siendo las quinolonas y colistina los antimicrobianos predominantes.

### Cohorte 3 (tras implantación programa informático, PROA):

El tratamiento con tigeciclina fue de una mediana de 7 días, un 47% fue dirigido y en más de la mitad de tratamientos fue de rescate. En cuanto al cumplimiento de la pauta: más de un 80% recibió la dosis de carga y en casi un 20% se administró una dosis superior a la recomendada. En más de un 70% se cumplieron las indicaciones de la EMA. Se utilizaron una mediana de 3 antimicrobianos previos a tigeciclina en más de un 80% de los pacientes con una mediana de 9 días de tratamiento, siendo los más frecuentes quinolonas y carbapenémicos. Además, más del 60% de tratamientos se trataba de combinación de antibióticos con los aminoglucósidos como familia más destacada.

Se observaron las siguientes diferencias estadísticamente significativas entre las tres cohortes: el tratamiento dirigido y el uso de dosis superior fue más frecuente en la cohorte 3. Los días de tratamiento previo y el número de antimicrobianos utilizados previamente a tigeciclina fueron más frecuentes en la cohorte 3 respecto la 1. También se observaron diferencias significativas en el uso previo de determinados antibióticos, como quinolonas, clindamicina, cotrimoxazol y aztreonam, más frecuentes en la cohorte 3, y daptomicina y rifampicina, más frecuentes en la cohorte 2. En cuanto al uso de antibióticos concomitantes, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes en el uso de tigeciclina con penicilinas, más frecuente en la cohorte 1, con colistina, más frecuente en la 2 y con aztreonam o cotrimoxazol, combinaciones más frecuentes en la cohorte 3.

**Tabla 41. Comparación de las características del tratamiento con tigeciclina entre los pacientes de las tres cohortes estudiadas.**

<b>Características del tratamiento</b>					
	<b>Total (n = 524)</b>	<b>Cohorte 1 n = 387 (73,8%)</b>	<b>Cohorte 2 n = 70 (13,4%)</b>	<b>Cohorte 3 n = 67 (12,8%)</b>	<b>p</b>
<b>Días de tratamiento con tigeciclina, días, md (p25-p75)</b>	6 (3-11)	6 (3-10)	7 (3-13)	7 (3-13)	0,603
<b>Empírico, n (%)</b>	357 (68,1)	284 (79,6)	38 (10,6)	35 (9,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Dirigido, n (%)</b>	167 (31,9)	103 (26,6) <sup>a</sup>	32 (45,7) <sup>b</sup>	32 (47,8) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Rescate, n (%)</b>	383 (73,1)	277 (71,6)	52 (74,3)	54 (80,6)	0,298
<b>Cumplimiento de la pauta, n (%)</b>					
Dosis de carga confirmada	411 (78,4)	305 (78,9)	52 (74,3)	54 (80,6)	0,628
Dosis superior	25 (4,8)	5 (1,3) <sup>a</sup>	7 (10,0) <sup>b</sup>	13 (19,4) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Frecuencia incorrecta	7 (1,3)	7 (1,8)	0	0	0,543
<b>Cumplimiento indicaciones EMA, n (%)</b>	372 (71)	276 (71,3)	49 (70,0)	47 (70,1)	0,962
IPTB	190 (36,3)	143 (37)	24 (34,3)	23 (34,3)	0,858
IIA	184 (35,1)	133 (34,4)	25 (35,7)	26 (38,8)	0,776
<b>Uso off label</b>	152 (29)	111 (28,7)	21(30)	20 (29,9)	0,962
<b>Uso de antimicrobianos previos a tigeciclina, n (%)</b>	383 (73,1)	277 (71,6)	52 (74,3)	54 (80,6)	0,298
<b>Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina, días, md (p25-p75)</b>	6 (0-23)	4 (0-20) <sup>a</sup>	10 (0-32,25)	9 (2-32) <sup>b</sup>	<b>0,007</b>
<b>Número de</b>	2 (0-3)	2 (0-3) <sup>a</sup>	2 (0-4)	3 (1-4) <sup>b</sup>	<b>0,011</b>

antimicrobianos utilizados antes de tigeciclina, md (p25-p75)					
<b>Antibióticos administrados previos a tigeciclina, n (%)</b>					
1. Penicilinas	188 (35,9)	147 (38)	19 (27,1)	22 (32,8)	0,188
2. Quinolonas	157 (30)	102 (26,4)	26 (37,1)	29 (43,3)	<b>0,008</b>
3. Carbapenémicos	152 (29)	104 (26,9)	24 (34,3)	24 (35,8)	0,191
4. Cefalosporinas	103 (19,7)	74 (19,1)	20 (28,6)	9 (13,4)	0,073
5. Linezolid	96 (18,3)	65 (16,8)	16 (22,9)	15 (22,4)	0,316
6. Aminoglucósidos	81 (15,5)	65 (16,8)	7 (10,0)	9 (13,4)	0,311
7. Metronidazol	77 (14,7)	53 (13,7)	11 (15,7)	13 (19,4)	0,460
8. Glucopéptidos	67 (12,8)	48 (12,4)	6 (8,6)	13 (19,4)	0,150
9. Clindamicina	61 (11,6)	35 (9)	13 (18,6)	13 (19,4)	<b>0,008</b>
10. Cotrimoxazol	31 (5,9)	20 (5,2)	2 (2,9)	9 (13,4)	<b>0,024</b>
11. Aztreonam	24 (4,6)	11 (2,8)	5 (7,1)	8 (11,9)	<b>0,003</b>
12. Colistina	22 (4,2)	14 (3,6)	6 (8,6)	2 (3)	0,190
13. Daptomicina	22 (4,2)	10 (2,6)	7 (10,0)	5 (7,5)	<b>0,005</b>
14. Macrólidos	10 (1,9)	6 (1,6)	4 (5,7)	0	0,056
15. Rifampicina	5 (1)	1 (0,3)	3 (4,3)	1 (1,5)	<b>0,012</b>
Coantibióticos administrados, n (%)	284 (54,2)	206 (53,2)	37 (52,9)	41 (61,2)	0,468
Nº coantibióticos administrados, md (p25-p75)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-2)	0,130
<b>Antibióticos administrados concomitantemente con tigeciclina, n (%)</b>					
1. Aminoglucósidos	76 (14,5)	57 (14,7)	7 (10,0)	12 (17,9)	0,409
2. Quinolonas	62 (11,8)	42 (10,9)	12 (17,1)	8 (11,9)	0,325
3. Carbapenémicos	51 (9,7)	39 (10,1)	4 (5,7)	8 (11,9)	0,425
4. Colistina	36 (6,9)	22 (5,7) <sup>a</sup>	11 (15,7) <sup>b</sup>	3 (4,5) <sup>a</sup>	<b>0,015</b>
5. Penicilinas	36 (6,9)	32 (8,3) <sup>a</sup>	4 (5,7)	0 <sup>b</sup>	<b>0,022</b>
6. Cefalosporinas	34 (6,5)	23 (5,9)	7 (10)	4 (6)	0,431
7. Aztreonam	24 (4,6)	15 (3,9) <sup>a</sup>	1 (1,4) <sup>a</sup>	8 (11,9) <sup>b</sup>	<b>0,01</b>
8. Linezolid	18 (3,4)	12 (3,1)	4 (5,7)	2 (3)	0,478
9. Vancomicina	13 (2,5)	10 (2,6)	0	3 (4,5)	0,218
10. Metronidazol	15 (2,9)	9 (2,3)	1 (1,4)	5 (7,5)	0,063

<b>11. Daptomicina</b>	8 (1,5)	7 (1,8)	0	1 (1,5)	0,714
<b>12. Cotrimoxazol</b>	8 (1,5)	3 (0,8) <sup>a</sup>	1 (1,4)	4 (6) <sup>b</sup>	<b>0,01</b>
<b>13. Clindamicina</b>	6 (1,1)	5 (1,3)	1 (1,4)	0	1
<b>14. Rifampicina</b>	3 (0,6)	1 (0,3)	1 (1,4)	1 (1,5)	0,169
<b>15. Macrólidos</b>	1 (0,2)	1 (0,3)	0	0	1

a,b: agrupación resultante por comparaciones dos a dos

EMA: Agencia Europea del Medicamento; md: mediana; p: percentil

#### 4.3.4. Evolución microbiológica de los pacientes

##### Cohorte 1 (antes de la emisión de la alerta):

En la mayoría de los pacientes la evolución microbiológica fue indeterminada y se observó erradicación microbiológica en un 17,8% de los mismos. Se observó evolución favorable en poco más de la mitad de los pacientes y la mortalidad a los 30 días fue de casi un 19%.

##### Cohorte 2 (después de la alerta):

En la mayoría de los pacientes la evolución microbiológica fue indeterminada y se observó erradicación en un 14,3%. Se observó evolución favorable en la mitad de los pacientes y la mortalidad a los 30 días fue de un 17%.

##### Cohorte 3 (tras implantación del PROA):

En la mayoría de los pacientes la evolución microbiológica fue indeterminada y se observó erradicación microbiológica en un 7,5%. Se observó evolución favorable en un 32,8% de los pacientes y la mortalidad a los 30 días fue del 15%.

En el estudio univariado, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con evolución favorable, siendo superior en la primera cohorte.

No hubo diferencias en la mortalidad entre las tres cohortes, aunque cabe destacar que la mortalidad cruda a los 30 y a los 60 días fue menor en la cohorte 3.

**Tabla 42. Comparación de los resultados de efectividad y mortalidad de las tres cohortes estudiadas.**

<b>Efectividad y mortalidad</b>					
	<b>Total (n = 524)</b>	<b>Cohorte 1 n = 387 (73,8%)</b>	<b>Cohorte 2 n = 70 (13,4%)</b>	<b>Cohorte 3 n = 67 (12,8%)</b>	<b>p</b>
<b>Evolución microbiológica, n (%)</b>					
Erradicación	84 (16)	69 (17,8)	10 (14,3)	5 (7,5)	0,064
Persistencia	110 (21)	72 (18,6)	17 (24,3)	21 (31,3)	
Indeterminado	330 (63)	246 (63,6)	43 (61,4)	41 (61,2)	
<b>Evolución clínica , n (%)</b>					
Favorable	264 (50,4)	207 (53,5) <sup>a</sup>	35 (50) <sup>a</sup>	22 (32,8) <sup>b</sup>	<b>0,008</b>
<b>Mortalidad, n (%)</b>					
<b>Mortalidad cruda</b>	113 (21,6)	88 (22,7)	13 (18,6)	12 (17,9)	0,545
<b>Mortalidad con tratamiento de tigeciclina activo</b>	60 (11,5)	49 (12,7)	6 (8,6)	5 (7,5)	0,336
<b>Mortalidad ≤ 30 días</b>	95 (18,1)	73 (18,9)	12 (17,1)	10 (14,9)	0,723
<b>Mortalidad ≤ 60 días</b>	106 (20,2)	81 (20,9)	13 (18,6)	12 (17,9)	0,794

a,b: agrupación resultante por comparaciones dos a dos

#### 4.4. Análisis independiente de eficacia

##### 4.4.1. Análisis de regresión logística multivariante de los factores de riesgo de evolución favorable

Se realizó un análisis bivariado de los factores relacionados con la evolución favorable tras el tratamiento antibiótico con tigeciclina (**Véase Tabla 49**). Posteriormente se llevó a cabo una regresión logística univariante de las variables cuyos resultados mostraban diferencias estadísticamente significativas (**Véase Tabla 50**). Las variables introducidas en la regresión logística multivariante fueron las siguientes: edad superior a los 65 años, índice de Charlson de 2, valor de SAPS II al ingreso superior a 30, valor de SAPS II al inicio del tratamiento con tigeciclina superior a 34, paciente crítico, paciente quirúrgico, tratamiento con tigeciclina superior a 7 días, IPTB, IIA, infección del SNC, foco múltiple, infección nosocomial, bacteriemia, infección polimicrobiana, microorganismos aislados: *Klebsiella* spp., *E. faecium*, Enterobacterias BLEE, *E. faecalis*, *S. maltophilia*, *Proteus* spp., tratamiento dirigido, cumplimiento de las indicaciones aprobadas por la EMA, tratamiento de rescate con tigeciclina, administración de antibióticos concomitantes, persistencia microbiológica y aparición de flora emergente.

Tras el análisis, las siguientes variables recogidas en la **Tabla 43** fueron consideradas como factores de riesgo independientes de evolución favorable.

**Tabla 43. Variables consideradas como factores de riesgo independientes de evolución favorable**

Variable	OR (IC 95%)	p
SAPS II al inicio de tigeciclina superior a 34	0,385 (0,237-0,623)	<0,001

<b>Bacteriemia</b>	0,578 (0,332-1,008)	<b>0,054</b>
<b>Infección por enterobacterias BLEE</b>	0,241 (0,099-0,590)	<b>0,002</b>
<b>Infección por <i>S. maltophilia</i></b>	0,164 (0,042-0,641)	<b>0,009</b>
<b>Tratamiento con tigeciclina superior a 7 días</b>	3,261 (2,040-5,215)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Uso de antimicrobianos previos a tigeciclina</b>	0,472 (0,283-0,788)	<b>0,004</b>
<b>Aparición de flora emergente</b>	0,281 (0,166-0,476)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Persistencia microbiológica</b>	0,133 (0,068-0,259)	<b>&lt;0,001</b>

El factor que se relacionaba de manera independiente con la evolución favorable tras tratamiento con tigeciclina fueron un tratamiento superior a una semana (OR=3,261). Por el contrario, se han determinado que los siguientes factores se relacionaron de manera independiente con la evolución no favorable: SAPS II al inicio de tigeciclina superior a 34 (OR= 0,385), bacteriemia (OR= 0,578), infección por enterobacterias BLEE (OR=0,241), infección por *S. maltophilia* (OR= 0,164), tratamiento antibiótico previo a tigeciclina (OR=0,472), aparición de flora emergente (OR=0,281) y persistencia microbiológica (OR=0,133).

*Bondad de ajuste del modelo de evolución favorable mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow*

La prueba de bondad del ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow no obtuvo ninguna significación estadística (**Véase Figura 4**). Esto demostró que las diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo no fueron diferentes.



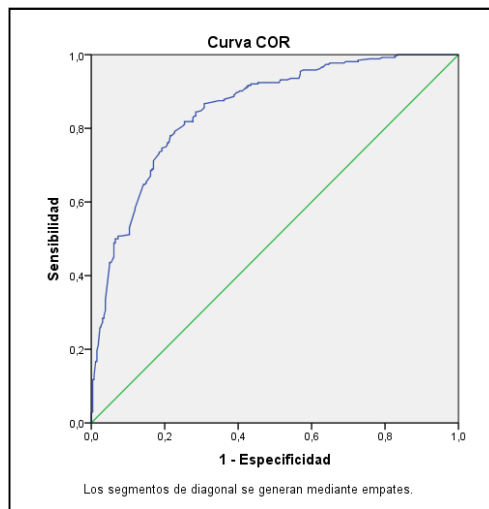
**Figura 4. Prueba de Hosmer-Lemeshow para medir la bondad de ajuste del modelo.**

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Escalón	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	9,832	8	,277

Determinación de la capacidad de discriminación del modelo de evolución favorable mediante una curva ROC

A continuación se presenta el gráfico de la curva ROC (**Véase Figura 5**) de la variable probabilidad pronosticada por el modelo anterior y su valor de AUC.

**Figura 5. Curva ROC de la variable probabilidad pronosticada para el modelo anterior.**



**Figura 6. AUC de la curva ROC para el modelo de evolución favorable.**

AUC de la curva ROC

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada				
Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,851	,016	,000	,819	,884

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tal y como se observa en la **Figura 6** la curva ROC obtuvo un valor de AUC de 0,851 (IC 95% 0,819-0,884) y fue estadísticamente significativa, lo que demostró su elevada capacidad predictora de las variables del modelo de evolución favorable.

#### **4.4.2. Análisis de regresión logística multivariante del uso de tigeciclina en dosis altas**

Se realizó un subanálisis bivariado focalizado únicamente en el grupo de pacientes tratados con tigeciclina a altas dosis (100 mg cada 12h) (**Véase Tabla 51**). Posteriormente se realizó una regresión logística univariante de las variables con diferencias estadísticamente significativas (**Véase Tabla 52**).

Las variables introducidas en el análisis de regresión logística multivariante fueron las siguientes: paciente crítico, infección respiratoria baja, infección del SNC, foco único, infección nosocomial, cumplimiento de las indicaciones de la EMA, infección polimicrobiana, aislamiento *S. maltophilia*, aislamiento de *A. baumannii*, tratamiento dirigido, uso de antibióticos concomitantemente con tigeciclina y aparición de flora emergente.

Finalmente las únicas consideradas como factores de riesgo independientes de uso de tigeciclina a dosis altas fueron:

**Tabla 44. Análisis multivariante de los factores relacionados con el uso de tigeciclina en dosis altas**

Variable	OR (IC 95%)	p
Infección por <i>S. maltophilia</i>	4,783 (1,345-17,012)	<b>0,016</b>
Infección por <i>A. baumannii</i>	11,149 (3,246-38,291)	<b>&lt;0,001</b>
Tratamiento dirigido	2,925 (1,013-8,444)	<b>0,047</b>

De acuerdo al modelo obtenido (**Tabla 44**), se puede afirmar que los pacientes con infección por *S. maltophilia* presentaron como mínimo un OR 1,345 veces superior (IC 95%: 1,345-17,012) de ser tratados con dosis altas de tigeciclina en comparación a los que no. De igual forma, los pacientes con infección por *A. baumannii* presentaron como mínimo un OR 3,246 veces superior (IC 95%: 3,246-38,291) de ser tratados con dosis altas de tigeciclina frente a los que no. Así mismo, los pacientes con tratamiento dirigido presentan como mínimo un OR 1,013 veces superior (IC 95%: 1,013-8,444) de ser tratados con dosis altas de tigeciclina respecto los que no.

*Bondad de ajuste del modelo de uso de tigeciclina a dosis altas mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow*

La prueba de bondad del ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow no obtuvo ninguna significación estadística (**Véase Figura 7**). Esto demostró que las diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo no fueron diferentes.

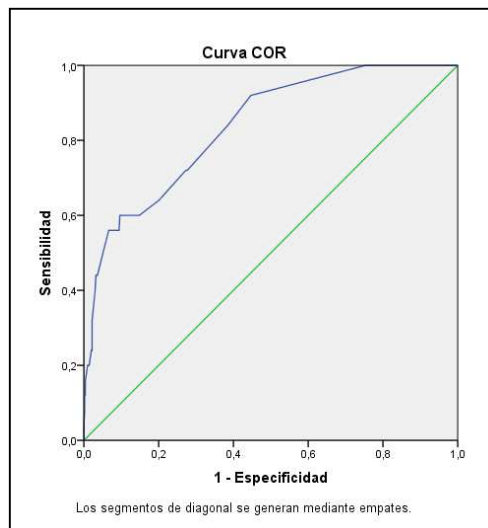
**Figura 7. Prueba de Hosmer-Lemeshow para medir la bondad de ajuste del modelo de factores relacionados con dosis altas de tigeciclina.**

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Escalón	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	4,628	8	,797

Determinación de la capacidad de discriminación del modelo de uso de tigeciclina a dosis altas mediante una curva ROC

A continuación se presenta el gráfico de la curva ROC (**Véase Figura 8**) de la variable probabilidad pronosticada por el modelo anterior y su valor de AUC.

**Figura 8. Curva ROC de la variable probabilidad pronosticada para el modelo anterior.**



**Figura 9. AUC de la curva ROC para el modelo de tigeciclina a dosis altas.**

AUC de la curva ROC

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada				
Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,837	,039	,000	,760	,914

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

La curva ROC obtuvo un valor de AUC de 0,837 (IC 95% 0,760-0,914) y fue estadísticamente significativa, lo que demuestra su elevada capacidad predictora de las variables del modelo de uso de tigeciclina a dosis altas.

#### 4.5. Análisis independiente de mortalidad

##### 4.5.1. Análisis de regresión logística multivariante de los factores de riesgo de mortalidad cruda a los 30 días

Se realizó un análisis bivariado de los factores relacionados con la mortalidad a los 30 días de los pacientes tratados con tigeciclina (**Véase Tabla 53**). Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística univariante de las variables con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (**Véase Tabla 54**). Las variables introducidas en la regresión logística multivariante fueron las siguientes: edad superior a 65 años, valor de SAPS II al ingreso superior 30, valor de SAPS II al inicio de tigeciclina mayor a 30, paciente crítico, paciente quirúrgico, foco de infección: IPTB, infección respiratoria baja, sepsis de origen desconocido, infección de SNC, foco múltiple, infección nosocomial, bacteriemia, cumplimiento de las indicaciones de la

EMA, microorganismos aislados: *E. faecium*, Enterobacterias BLEE, *S. maltophilia*, PAMR, tratamiento dirigido, uso de antibióticos previos a tigeciclina, uso de antibióticos concomitantes, persistencia microbiológica y aparición de flora emergente

Finalmente las variables consideradas como factores de riesgo independientes de mortalidad a 30 días se muestran en la **Tabla 45**.

**Tabla 45. Análisis multivariante de los factores relacionados con mortalidad cruda a los 30 días tras tratamiento con tigeciclina**

Variable	OR (IC 95%)	p
<b>SAPS II ingreso superior a 30</b>	1,995 (1,036- 3,841)	<b>0,039</b>
<b>SAPS II al inicio de tigeciclina superior a 30</b>	5,084 (2,374-10,887)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Paciente crítico</b>	3,946 (2,214-7,033)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infección nosocomial</b>	2,228 (1,068-4,649)	<b>0,033</b>
<b>Infección por enterobacterias BLEE</b>	2,657 (1,045-6,752)	<b>0,040</b>
<b>Infección por <i>S. maltophilia</i></b>	3,484 (1,246-9,740)	<b>0,017</b>
<b>Persistencia microbiológica</b>	3,347 (1,802-6,219)	<b>&lt;0,001</b>
<b>IPTB</b>	0,340 (0,157-0,736)	<b>0,006</b>

De acuerdo al modelo obtenido, se puede afirmar que los pacientes con SAPS II al ingreso >30 presentaron como mínimo un OR 1,036 veces superior (IC 95%: 1,036-3,841) de mortalidad a los 30 días en comparación a los que presentaron un SAPS II menor. De igual forma, los pacientes con SAPS II al inicio del tratamiento con tigeciclina >30 presentaron

como mínimo un OR 2,374 veces superior (IC 95%: 2,374-10,887) de mortalidad a los 30 días frente a los que no. Así mismo, los pacientes críticos presentaron como mínimo un OR 2,214 veces superior (IC 95%: 2,214-7,033) frente a los que no. De igual forma, los pacientes con infección nosocomial presentaron como mínimo un OR 1,068 veces superior (IC 95%: 1,068-4,649) en comparación a los que no. Adicionalmente, los pacientes con infección por enterobacterias BLEE presentaron como mínimo un OR de 1,045 veces superior (IC 95%: 1,045-6,752) de mortalidad a los 30 días frente a los que no. Del mismo modo, los pacientes con infección por *S. maltophilia* presentaron un OR 1,246 veces superior (IC 95%: 1,246-9,740) en comparación a los que no. Por el contrario, únicamente los pacientes con IPTB se relacionaron con una mayor supervivencia a los 30 días, con un OR 0,340 (IC 95%: 0,157-0,736).

Bondad de ajuste del modelo mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow

La prueba de bondad del ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow no obtuvo ninguna significación estadística (**Véase Figura 10**). Esto demostró que las diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo no fueron diferentes.

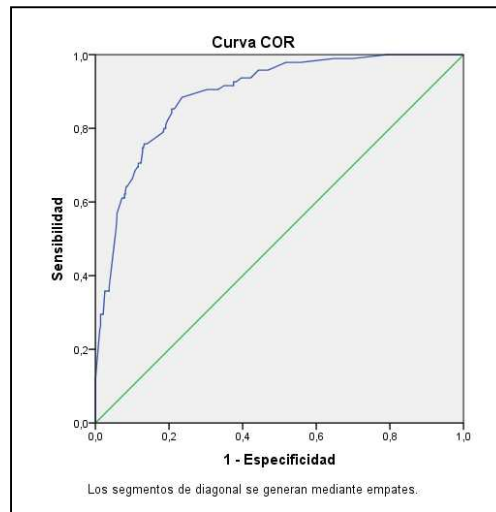
**Figura 10. Prueba de Hosmer-Lemeshow para medir la bondad de ajuste del modelo de factores relacionados con la mortalidad a los 30 días o antes.**

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Escalón	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	3,859	8	,870

Determinación de la capacidad de discriminación del modelo de mortalidad a los 30 días mediante una curva ROC

En la **Figura 11** se presenta el gráfico de la curva ROC de la variable probabilidad pronosticada por el modelo anterior y su valor de AUC.

**Figura 11. Curva ROC de la variable probabilidad pronosticada para el modelo de mortalidad a los 30 días.**



*AUC de la curva ROC*

**Figura 12. AUC de la curva ROC para el modelo de mortalidad a los 30 días.**

Área bajo la curva				
Variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada				
Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.893	.017	.000	.860	.926

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tal y como se puede apreciar en la **Figura 12**, la curva ROC obtuvo un valor de AUC de 0,893 (IC 95% 0,860-0,926) y fue estadísticamente significativa, lo que demostró su elevada capacidad predictora de las variables del modelo de mortalidad a los 30 días.



#### 4.5.2. Análisis de regresión logística multivariante de mortalidad cruda

##### a los 60 días

Se realizó un análisis bivariado de los factores relacionados con la mortalidad a los 60 días de los pacientes tratados con tigeciclina (**Véase Tabla 55**). Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística univariante de las variables con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (**Véase Tabla 56**). Las variables introducidas en la regresión logística multivariante fueron las siguientes: edad superior a los 65 años, índice de Charlson de 2, valor de SAPS II ingreso mayor a 30, valor de SAPS II al inicio de tigeciclina mayor a 30, paciente crítico, paciente quirúrgico, foco de infección: IPTB, infección de vía respiratoria baja, sepsis de origen desconocido, infección de SNC, foco múltiple, infección nosocomial, bacteriemia, cumplimiento indicaciones EMA, infección polimicrobiana, microorganismos aislados: *Klebsiella spp*, *E. faecium*, enterobacterias BLEE, *S. maltophilia*, PAMR, tratamiento dirigido, tratamiento de rescate, administración concomitante de tigeciclina con otros antibióticos, persistencia microbiológica y aparición de flora emergente. Tras el análisis de regresión logística multivariante, las variables mostradas en la **Tabla 46** fueron los factores de riesgo independientes relacionados con la mortalidad a los 60 días de los pacientes tratados con tigeciclina.

**Tabla 46. Análisis multivariante de los factores relacionados con mortalidad a los 60 días tras tratamiento con tigeciclina**

Variable	OR (IC 95%)	p
<b>Infección nosocomial</b>	2,265 (1,071-4,790)	<b>0,032</b>
<b>Paciente quirúrgico</b>	0,319 (0,137-0,741)	<b>0,008</b>
<b>IPTB</b>	0,272 (0,126-0,587)	<b>0,001</b>

Infección por enterobacterias BLEE	2,745 (1,045-7,209)	<b>0,040</b>
Infección por <i>S. maltophilia</i>	3,416 (1,202-9,706)	<b>0,021</b>
SAPS II al inicio de tigeciclina superior a 30	6,303 (3,089-12,861)	<b>&lt;0,001</b>
Persistencia microbiológica	6,171 (3,227-11,8)	<b>&lt;0,001</b>

De acuerdo al modelo obtenido, se puede afirmar que los pacientes con SAPS II al inicio del tratamiento con tigeciclina >30 presentaron como mínimo un OR 3,089 veces superior (IC 95%: 3,089-12,861) de mortalidad a los 60 días frente a los que no. De igual forma, los pacientes con infección nosocomial presentaron como mínimo un OR 1,071 veces superior (IC 95%: 1,071-4,790) en comparación a los que no. Adicionalmente, los pacientes con infección por enterobacterias BLEE presentaron como mínimo un OR 1,045 veces superior (IC 95%: 1,045-7,209) de mortalidad a los 60 días frente a los que no. Del mismo modo, los pacientes con infección por *S. maltophilia* presentaron un OR 1,202 veces superior (IC 95%: 1,202-9,706) en comparación a los que no. Igualmente, los pacientes con persistencia microbiológica una vez finalizado el tratamiento, presentaron como mínimo un OR 3,227 veces superior (IC 95%: 3,227-11,8) de mortalidad a los 60 días frente a los que no. Por el contrario, las variables que se relacionaron de manera independiente con la supervivencia a los 60 días o menos, fueron los pacientes con IPTB que presentaron un OR de 0,272 y los pacientes quirúrgicos que presentaron un OR de 0,319.

Bondad de ajuste del modelo de mortalidad a los 60 días mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow

La prueba de bondad del ajuste mediante el test de Hosmer-Lemeshow no obtuvo ninguna significación estadística (**Véase figura 13**). Esto demostró que las diferencias entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo no fueron diferentes.

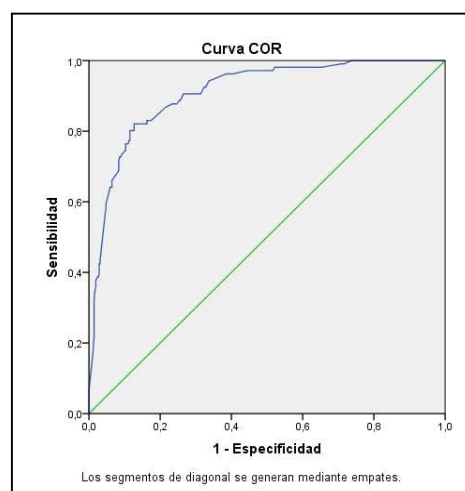
**Figura 13. Prueba de Hosmer-Lemeshow para medir la bondad de ajuste del modelo de factores relacionados con la mortalidad a 60 días.**

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Escalón	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	3,099	8	,928

Determinación de la capacidad de discriminación del modelo de mortalidad a los 60 días mediante una curva ROC

A continuación, en la **Figura 14**, se presenta el gráfico de la curva ROC de la variable probabilidad pronosticada por el modelo anterior y su valor de AUC.

**Figura 14. Curva ROC de la variable probabilidad pronosticada para el modelo de mortalidad a 60 días.**



## AUC de la curva ROC

**Figura 15. AUC de la curva ROC para el modelo de mortalidad a 60 días.**

<b>Área bajo la curva</b>				
Variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada				
Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,909	,015	,000	,880	,939

La(s) variable(s) de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada tiene, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico  
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

La curva ROC obtuvo un valor de AUC de 0,909 (IC 95% 0,880-0,939) y fue estadísticamente significativa, lo que demostró su elevada capacidad predictora de las variables del modelo de mortalidad a los 60 días (**Figura 15**).

### **4.6. Evolución temporal de consumo y prescripción de tigeciclina**

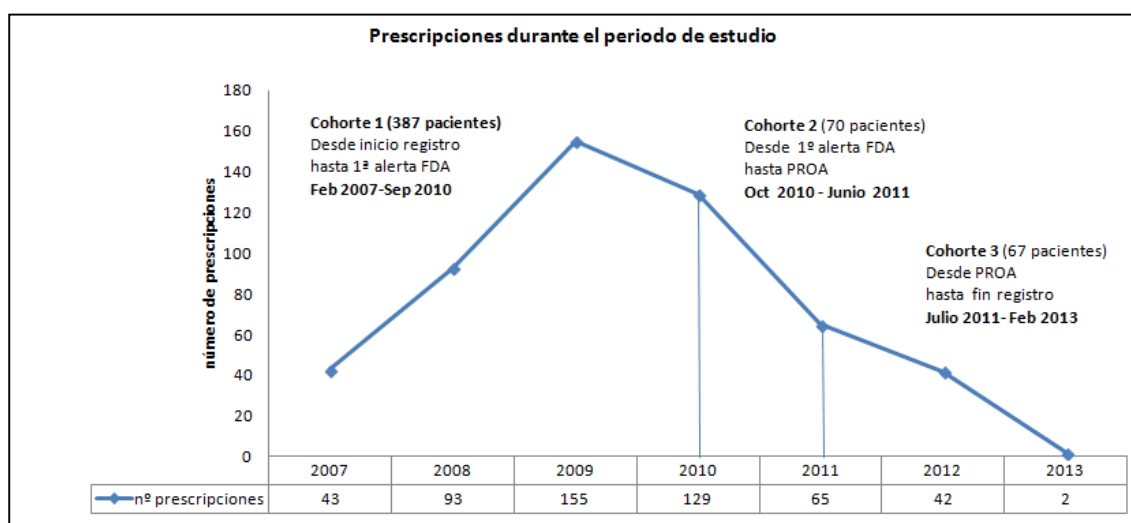
Con el fin de evaluar el impacto de la primera alerta de la FDA y la implantación del PROA sobre el uso de tigeciclina como tratamiento antibiótico, evaluado mediante el consumo DDD/100 e-día, se diseñó un modelo de regresión lineal segmentada para series de tiempo interrumpido según el siguiente modelo:

**$Y_t = \beta_0$  (nivel inicial, constante) +  $\beta_1$ Tiempo t (tendencia basal) +  $\beta_2$  intervención 1 Tt (cambio de nivel tras la alerta FDA) +  $\beta_3$  tiempo después de la intervención 1 Tt (cambio de tendencia tras la alerta FDA) +  $\beta_4$  intervención 2 Tt (cambio de nivel tras PROA) +  $\beta_5$  tiempo después de la intervención 2 Tt (cambio de tendencia tras PROA) + [  $\beta_6$  (efecto del uso de tigeciclina en dosis altas) ]+ et**

#### 4.6.1. Evolución temporal de consumo y prescripción de tigeciclina

A continuación (**Figura 16**) se muestra la evolución en el número de prescripciones de tigeciclina durante el período de estudio.

**Figura 16. Prescripciones de tigeciclina durante el período de estudio**



Se observó un aumento progresivo en el número de prescripciones alcanzando el nivel máximo en el año 2009. Posteriormente, empezó un descenso progresivo que se evidenció aún más tras la primera alerta de seguridad emitida por la FDA y más adelante tras la instauración del PROA.

Las **Figuras 17 y 18** muestran la evolución temporal del uso de tigeciclina evaluado mediante el consumo de DDD/100e-día en los diferentes períodos de estudio.

Figura 17. Evolución temporal del consumo de DDD/100e-día de tigeciclina

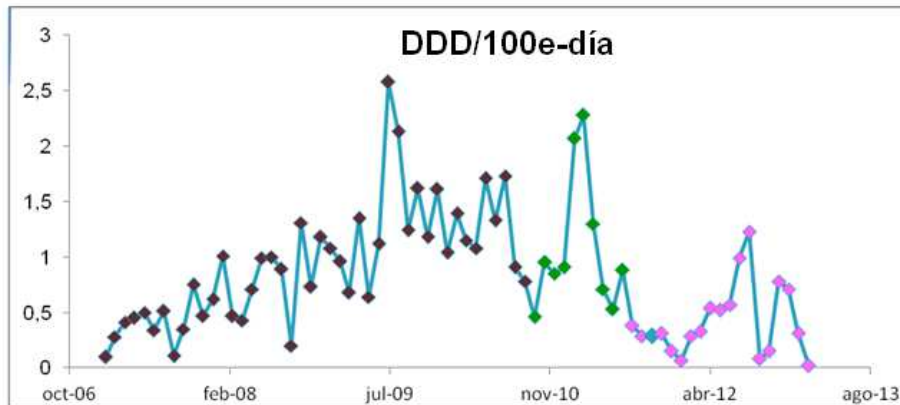
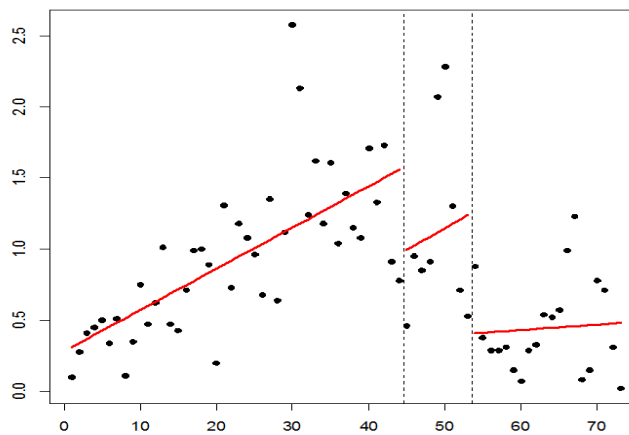


Figura 18. Series de tiempo interrumpido de la evolución temporal del consumo de DDD/100 e-día de tigeciclina



$$\begin{aligned}
 \text{Outcome} = & \beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \beta_4 + \beta_5 \\
 & 0,281 + 0,029 - 0,562 + 0,031 - 0,831 + 0,004 \\
 & (p<0,001) \quad (p=0,053) \quad (p=0,575) \quad (p=0,010) \quad (p=0,815)
 \end{aligned}$$

**Tabla 47. Resultados del análisis de series temporales de consumo de tigeciclina**

Outcomes	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
time_pre	.0290247	.0049715	5.84	0.000	.0191014 .0389479
shift1	-.562798	.285759	-1.97	0.053	-1.133175 .0075793
time_middle	.0305	.0540619	0.56	0.575	-.077408 .138408
shift2	-.8314921	.3143481	-2.65	0.010	-1.458934 -.2040505
time_post	.003812	.0162389	0.23	0.815	-.0286009 .036225
_cons	.2814905	.1284448	2.19	0.032	.0251136 .5378673

En la **Tabla 47** se resumen los resultados del análisis de las tendencias temporales de consumo de tigeciclina. En el período 0, las DDD/100e-día aumentaron a un ritmo de 0,029, alcanzando significación estadística ( $p < 0,001$ ). Al inicio del período 0 las DDD/100e-día se situaron en 0,31 y hasta alcanzar un valor de 1,56. El cambio al iniciar el período 1 supuso un descenso de -0,562, que se acercó a la significación estadística ( $p = 0,053$ ). Durante el período 1 el consumo de tigeciclina creció a un ritmo de 0,03 al mes, muy similar al período 0 pero en este caso sin significación estadística ( $p = 0,575$ ). El período 1 se inició con un nivel de 0,996 y acabó con un nivel de 1,234. El cambio al iniciar el último período, el 2, fue un descenso de -0,831, de manera significativa ( $p = 0,010$ ). Durante el período 2, el consumo de DDD/100 e-día aumentaron a un ritmo de 0,004 al mes, no siendo estadísticamente significativo ( $P = 0,815$ ). El período 2 se inició con un nivel de 0,408 y acabó con un nivel de 0,481.

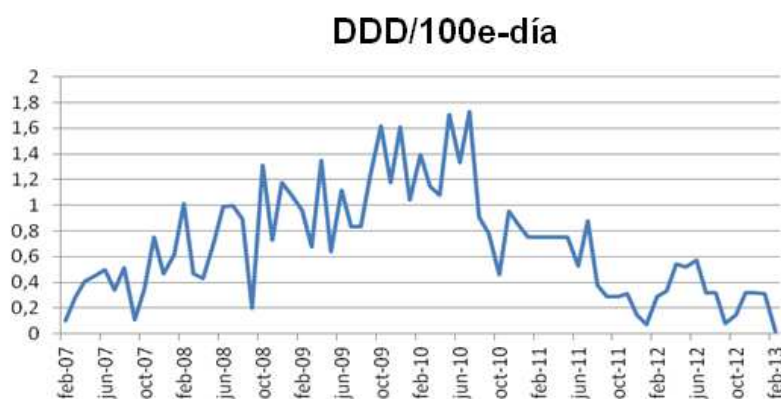
Se calculó la proporción de disminución de consumo de DDD/100e-día en cada período y se obtuvo que tras la primera alerta de la FDA el consumo de DDD/100e-día disminuyó en un 35,9% (post alerta FDA:  $-0,56/1,56 * 100 = -35,9\%$ ) y tras la instauración del PROA se observó una disminución del 67,3% (post PROA:  $-083/1,234 * 100 = -67,3\%$ ).

#### 4.6.2. Evolución temporal del consumo de tigeciclina omitiendo el uso en dosis altas

En todos períodos se observaron picos elevados de consumo de DDD/100e-día. En el período 0, en los meses de julio y agosto de 2009 se observó un aumento en el consumo de DDD/100 e-día, debido al uso de tigeciclina a altas dosis (100 mg/12h) . En el período 1, de febrero a abril de 2011, hubo un brote de *A. baumannii* que motivó el uso de tigeciclina a altas dosis. En el último período se observan 2 picos, en julio y agosto de 2012 y más adelante en noviembre y diciembre de 2012, ambos también relacionados con el uso de tigeciclina a altas dosis.

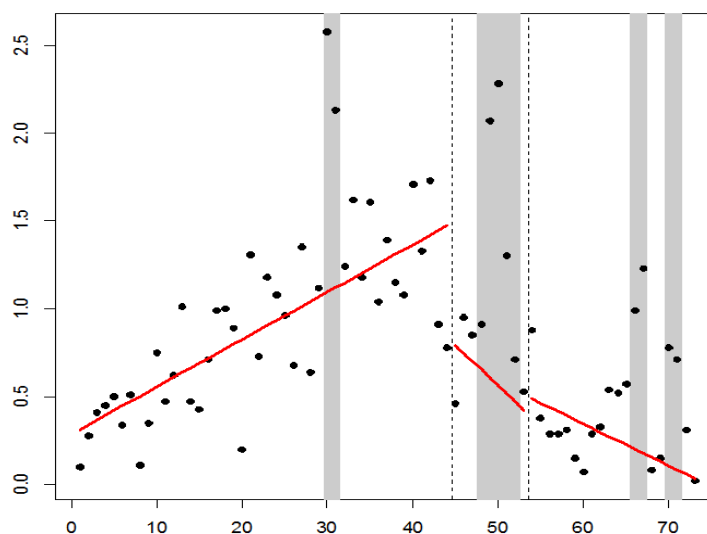
Con el fin de ajustar la evolución de consumo de tigeciclina teniendo en cuenta la posible desviación por el uso de dosis altas, se realizó de nuevo el análisis omitiendo el uso en dosis altas. La **Figura 19 y 20** muestran la evolución temporal de consumo de tigeciclina ajustada.

**Figura 19. Evolución temporal del consumo de DDD/100e-día de tigeciclina omitiendo su uso en dosis altas.**





**Figura 20. Series de tiempo interrumpido de la evolución temporal de consumo de DDD/100 e-día de tigeclina omitiendo el uso en dosis altas**



$$\begin{aligned} \text{Outcome} = & \beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \beta_3 + \beta_4 + \beta_5 + \beta_6 \\ & 0,286 + 0,027 - 0,681 - 0,046 + 0,063 - 0,024 + 0,918 \\ & (p<0,001) \quad (p=0,002) \quad (p=0,274) \quad (p=0,813) \quad (p=0,066) \quad (p<0,001) \end{aligned}$$

**Tabla 48. Resultados del análisis de series temporales interrumpidas de consumo de tigeclina omitiendo el uso en dosis altas**

Outcomes	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
time_pre	.026955	.0037255	7.24	0.000	.0195168 .0343932
shift1	-.6805318	.2141241	-3.18	0.002	-1.108044 -.2530194
time_middle	-.0459807	.0417151	-1.10	0.274	-.1292676 .0373063
shift2	.0629674	.2645512	0.24	0.813	-.4652261 .5911609
time_post	-.02379	.012702	-1.87	0.066	-.0491504 .0015704
infec	.9177679	.1248922	7.35	0.000	.6684126 1.167123
_cons	.2863413	.0959783	2.98	0.004	.0947144 .4779682

En la **Tabla 48** se resumen los resultados del análisis de las tendencias temporales de consumo de tigeciclina omitiendo el uso en dosis altas. En el período 0, las DDD/100e-día aumentaron a un ritmo de 0,027 al mes de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Al inicio del período 0 las DDD/100e-día se situaron en 0,31 y alcanzaron un valor de 1,47. El cambio al iniciar el período 1 fue un descenso de -0,68, que fue estadísticamente significativo ( $p = 0,002$ ). Durante el período 1 decreció a un ritmo de -0,046 al mes, sin significación estadística ( $p = 0,274$ ). El período 1 se inició con un nivel de 0,791 y acabó con un nivel de 0,424. El cambio al iniciar el período 2, el último, fue un pequeño aumento de 0,063, no significativo ( $p = 0,813$ ). Durante el período 2, decreció a un ritmo de -0,024 al mes, mostrando una tendencia a la significación estadística ( $p = 0,066$ ). El período 2 se inició con un nivel de 0,487 y acabó con 0,035. Cuando se utilizó la tigeciclina en dosis altas, el consumo de DDD/100e-día aumentaron en 0,918, valor que alcanzó significación estadística ( $p < 0,001$ ).

Se calculó la proporción de disminución de DDD/100e-día en cada período y se obtuvo que tras la primera alerta de la FDA las DDD/100e-día disminuyeron en un 46,3% (post alerta FDA:  $-0,681/1,472 * 100 = -46,3\%$ ) y tras la instauración del PROA se observó un ligero aumento del 14,86% (post PROA:  $0,063/0,424 * 100 = +14,86\%$ ).



# 5.DISCUSIÓN

---



## 5. Discusión

**5.1. Primer objetivo:** Cuantificar la evolución temporal de consumo y prescripción de tigeciclina después de una serie de alertas de las agencias reguladoras y tras la implantación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos.

La comunicación de alertas de seguridad por parte de las agencias reguladoras de medicamentos (FDA y EMA) supuso un cambio muy importante en el uso de tigeciclina. Sobretodo debido a la asociación de tigeciclina que se le atribuyó con un aumento de mortalidad observada en varios meta-análisis (399-401). Dichos meta-análisis incluían EC donde se había evaluado el uso de tigeciclina frente a antibióticos comparadores, utilizados para la misma indicación, y donde se observó una mayor mortalidad con el uso de tigeciclina.

El presente estudio es un análisis prospectivo observacional del uso de tigeciclina donde se evaluó la efectividad, los factores de riesgo de mortalidad y la evolución temporal de consumo y prescripción tras una serie de alertas de seguridad y tras la implantación de un PROA.

Los PROA se han recomendado por diversas autoridades y sociedades científicas (469, 483). Estos programas surgen como consecuencia del aumento de infecciones por microorganismos resistentes. La monitorización del consumo de antimicrobianos en el medio hospitalario es una medida necesaria tanto para optimizar el gasto, como para desarrollar estrategias que eviten la aparición y diseminación de las resistencias bacterianas (474, 477). Por otra parte, permite realizar comparaciones entre diferentes centros y cuantificar la presión antibiótica ejercida sobre los microorganismos (469, 477).

En nuestro hospital se desarrolló un PROA con la finalidad de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones bacterianas, minimizar los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos y garantizar la utilización de tratamientos coste-efectivos. En definitiva, se trata de un instrumento de ayuda a los facultativos prescriptores en la toma de decisiones sobre la utilización de antibióticos, con el objetivo principal de disminuir la aparición de resistencias. La implementación del PROA permitió realizar el seguimiento de los pacientes en tratamiento con tigeciclina, ayudar en la optimización de este tratamiento y dar a conocer las alertas de seguridad emitidas por la EMA y FDA.

Concretamente, nuestro estudio comprendió el período de tiempo entre el 1 de febrero del 2007 y el 1 de febrero del 2013, un total de 6 años de duración. A raíz de las alertas de seguridad y la implementación del PROA, se distinguieron tres períodos de estudio: el período cero, desde febrero del 2007 hasta septiembre del 2010 (3 años y 7 meses); el período uno, desde octubre del 2010 hasta junio del 2011 (9 meses); y el período dos, desde julio del 2011 hasta febrero del 2013 (1 año y 8 meses).

Se observó un aumento progresivo en el número de prescripciones de tigeciclina alcanzando el nivel máximo en el año 2009. Posteriormente, empezó un descenso progresivo que se evidenció aún más tras la primera alerta de seguridad emitida por la FDA y más adelante tras la instauración del PROA (**Véase Figura 16**).

Tras la comunicación de la primera alerta de seguridad de la FDA, el consumo de DDD/100e-día de tigeciclina disminuyó en un 35,9%, con tendencia a la significación estadística, y tras la instauración del PROA se observó una disminución del 67,3%, que fue estadísticamente significativo.

En el período cero de estudio (previo a la alerta de seguridad), el consumo de tigeciclina ascendió significativamente. En el período uno de estudio (tras la alerta de la FDA) se

produjo un cambio en el nivel, concretamente se produjo una caída en el resultado de la intervención, con tendencia a la significación estadística. El consumo en este período también creció a un ritmo similar al anterior, sin embargo, sin significación estadística. En el último período (tras la implantación del PROA), se produjo un cambio en el nivel, un descenso estadísticamente significativo y el consumo se mantuvo bastante estable, observándose un ligero aumento, no significativo.

Se ajustó el análisis para eliminar el efecto del uso de tigeciclina en dosis altas. De esta manera, en el período cero se produjo un aumento significativo en el consumo de tigeciclina. En el período uno de estudio, tras la alerta de la FDA, se produjo un cambio en el nivel, concretamente se produjo una disminución con significación estadística. El consumo en este período disminuyó, sin significación estadística. Finalmente, en el período dos, tras la implantación del PROA, se inició con un nivel ligeramente superior al anterior, no significativo. Durante este período, se observó una disminución en el consumo de tigeciclina, con tendencia a la significación estadística.

Al omitir el uso de tigeciclina en dosis altas, se observó que tras la primera alerta de la FDA el consumo de DDD/100e-día disminuyeron en 46,3% de manera significativa, y tras la instauración del PROA se percibió un ligero aumento del 14,9%, sin significación estadística.

La evolución temporal de DDD/100 e-día de tigeciclina que se observó fue una disminución en el consumo a partir del período uno, coincidiendo con la alerta de la FDA. Al omitir el uso de dosis altas, se observó una disminución drástica en el consumo de DDD/100 e-día de tigeciclina, lo que sugirió que el uso de dosis altas podría ser la causa de la desviación de los resultados. Al inicio del período cero, el consumo de DDD/100 e-día eran de 0,31 y alcanzaron un valor de 1,56 previamente al lanzamiento de las alertas de seguridad. Al finalizar el estudio, el consumo de DDD/100 e-día fue de 0,48. Al omitir el uso de tigeciclina



en dosis altas, el nivel de consumo de DDD/100 e-día alcanzado al finalizar el estudio fue de 0,035. Por lo que cuando se utilizó la tigeciclina en dosis altas, las cantidades de DDD/100e-día consumidas aumentaron en 0,918, valor que alcanzó significación estadística.

Se han emitido innumerables alertas de seguridad por parte de las agencias reguladoras asociadas a los fármacos, sin embargo, hay pocos estudios que hayan evaluado el impacto de dichas alertas sobre la prescripción. En el caso de tigeciclina, a fecha de hoy, no existen estudios sobre el impacto en el consumo y la prescripción de tigeciclina después de las alertas de seguridad de las agencias reguladoras.

Algunas alertas han provocado un descenso importante en la prescripción de los fármacos implicados. A nivel hospitalario cabe destacar, por ejemplo, la interacción valproico y meropenem (420) que se asoció con un mayor riesgo de convulsiones. Otro ejemplo, es el caso de la interacción clopidogrel y pantoprazol (422), asociada a un aumento del riesgo de trombosis. En ambos casos, a través de la intervención farmacéutica hospitalaria se consiguió una disminución en el número de prescripciones concomitantes de los fármacos involucrados. En el caso de droperidol y riesgo de prolongación QT, torsaide de pointes y muerte súbita (452-454) la alerta de seguridad también provocó una disminución drástica del uso de este fármaco.

A nivel comunitario, fue muy importante el descenso de prescripciones que provocó la alerta sobre el riesgo de suicidio en niños y adolescentes con antidepresivos (423-438), descrito en múltiples publicaciones. De la misma manera la asociación de los antidiabéticos orales, rosiglitazona y pioglitazona (447-450), con un mayor riesgo de cardiopatía también resultó en un gran impacto negativo en sus prescripciones, hasta el punto que se suspendió la comercialización de pioglitazona. Así mismo, los anticonceptivos

de tercera generación (456-460) también dejaron de usarse drásticamente al asociarse a un mayor riesgo de tromboembolismo en mujeres.

Se dispone de cierta evidencia sobre el impacto de diferentes estrategias que afectan al consumo de antibióticos. López-Medrano *et al* (484) documentaron una reducción del consumo de DDD/100 e-día del 13,82% tras la instauración de un programa para el control del consumo de antibióticos durante un año de seguimiento. En otro estudio acerca de la monitorización de antibióticos descrito por Standiford *et al.* (485), se observó una reducción de las cantidades de DDD/1000 e-día del 27,5%. De la misma manera, Pate *et al.* (486) con la implementación de un programa de seguimiento de antibióticos y obtuvieron una reducción del 21%. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio en un hospital español secundario (487), donde tras la intervención del PROA se produjo una disminución en los consumos (DDD/100 e-día) en un 5,6%. Cabe destacar que ninguno de los estudios mencionados se realizó un análisis de STI para evaluar el impacto de las estrategias sobre el consumo de antibióticos. Es importante tener en cuenta el método estadístico empleado para evaluar dicho impacto. Parece ser que los estudios con un diseño de STI muestran un mayor impacto tras las intervenciones. Las STI es el diseño cuasi-experimental con más evidencia para evaluar el impacto de las intervenciones en un tiempo delimitado (488). Paralelamente, diversas revisiones han demostrado la eficacia de las intervenciones dirigidas a la optimización del uso de antibióticos (489-492).

En nuestro estudio tras la instauración del PROA se observó una disminución del consumo de DDD/100 e-día del 67,3%, cifra considerablemente superior a las descritas en otros estudios (480-483). Este resultado confirmó la hipótesis del estudio, donde se esperaba una reducción en el consumo y prescripción de tigeciclina.

**5.2. Segundo objetivo: Describir las características de los pacientes susceptibles de ser tratados con tigeciclina.**

Los pacientes tratados con tigeciclina fueron predominantemente quirúrgicos, con un elevado nivel de gravedad en el momento de iniciar tratamiento con tigeciclina y más de una cuarta parte presentaban alergia conocida a penicilina.

La infección nosocomial se dio con mayor frecuencia, siendo la IPTB y la IIA las predominantes. Los microorganismos aislados con más frecuencia para los que se prescribió tigeciclina fueron *E. coli* y *Streptococcus* spp. Se presentó bacteriemia en casi el 19% de los pacientes, de las cuales en más de la mitad se produjo fracaso terapéutico (63,6%). Tigeciclina no está aprobada para el tratamiento de bacteriemias, su papel en este tipo de infecciones es controvertido. A pesar de ello, son muchas las publicaciones que han descrito el uso de tigeciclina en bacteriemias (141, 295, 297, 324, 326, 404), y en la mayoría de los casos se constató fracaso terapéutico.

Destacó el aislamiento de flora emergente en casi el 25% de los pacientes tratados con tigeciclina, mayoritariamente por *P. aeruginosa* y *Candida* spp. Se han descrito estudios con un porcentaje de sobreinfección similar (309). Así mismo, también se ha descrito el aislamiento de *P.aeruginosa* como microorganismo emergente principal en diversos trabajos (186, 309, 313, 325).

Los tratamientos se prescribieron de manera empírica en la mayoría de los pacientes. La mayoría de prescripciones eran indicaciones aprobadas por la EMA, utilizándose en casi el 30% de manera *off label*. Se ha descrito el uso de tigeciclina en indicaciones no aprobadas o usos *off label* con resultados similares a los nuestros, con tasas del 30,6% (334).

Contrariamente, otras experiencias muestran un mayor uso *off label* asociado a tigeciclina, con tasas que oscilan entre el 68,4% y el 79% (293, 311, 330, 332).

En nuestro estudio predominó el tratamiento de rescate con una mediana de 2 antibióticos utilizados previamente a tigeciclina. Los antibióticos previos a tigeciclina más utilizados fueron las penicilinas, las quinolonas y los carbapenémicos.

Predominó el uso de tigeciclina en terapia combinada, administrándose otro antibiótico asociado en más de la mitad de los pacientes, destacando el uso de los aminoglucósidos, las quinolonas y los carbapenémicos como antibióticos que se administraron con más frecuencia de manera simultánea. Varios estudios han mostrado sinergismo de la terapia combinada con tigeciclina. Yim *et al.* (377) evaluaron la actividad de tigeciclina en combinación con imipenem, amikacina y ciprofloxacino, mostrando sinergismo en todas estas combinaciones. En nuestro estudio además se buscaba una actividad antipseudomónica, debido a que *P. aeruginosa* es intrínsecamente resistente a tigeciclina.

Por otro lado, se utilizó tigeciclina en dosis más altas a las habituales (100 mg/12h) en casi un 5% de pacientes. Las infecciones tratadas con la pauta de tigeciclina en dosis altas fueron mayoritariamente producidas por MMR. Así mismo, la mayoría de los estudios que describen el uso de tigeciclina en dosis más altas de las habituales incluyeron el tratamiento de MMR (296, 364) y en muchos casos además eran pacientes críticos (340, 359, 360, 363). En nuestro estudio, casi la mitad de pacientes tratados con dosis altas eran críticos.

En cuanto a la efectividad del tratamiento de tigeciclina, la evolución clínica fue satisfactoria en un poco más de la mitad de los pacientes. Sin embargo, se produjo

erradicación microbiológica únicamente en el 16% de los pacientes tratados. En la mayoría de los pacientes la evolución microbiológica fue indeterminada.

Las tasas de evolución favorable obtenidas en el presente estudio se alejan bastante de las obtenidas en los EC, que oscilaron entre 73,5% y 91,2% (**Véase Tabla 21 y 22**). Sin embargo, están en concordancia con las tasas descritas en estudios en la práctica clínica habitual, valores que van del 30,3% al 86% (**Véase Tabla 24**). Al igual que otros estudios, la tasa de evolución favorable y de erradicación microbiológica no van en consonancia, siendo la tasa de erradicación microbiológica mucho menor respecto la tasa de curación. Curiel *et al.* (307) también obtuvieron discrepancias entre los dos valores, siendo la tasa de curación y de erradicación microbiológica del 67,4% y del 37,2%, respectivamente.

Igualmente, en el estudio descrito por Metan *et al.* (308), también se obtuvo una tasa de erradicación microbiológica menor, del 50%, respecto a la tasa de curación, que fue del 81%. Así mismo, Guner *et al.* (313) también obtuvieron una tasa de erradicación del 50%, siendo la tasa de curación más elevada, el 63,7%.

Sin embargo, Bassetti *et al.* (310) obtuvieron tasas de curación y de erradicación muy similares, incluso ésta última ligeramente superior, siendo del 73% y el 78%, respectivamente.

Contrariamente, Shin *et al.* (314) mostraron una tasa de erradicación microbiológica superior en relación a la curación, fueron el 85,2% y el 63%, respectivamente. De la misma manera, Wu *et al.* (327) también obtuvieron unas tasas de erradicación microbiológica superiores, el 61,3%, frente el 48,4% de curación.

En comparación con lo descrito, la tasa de erradicación obtenida en el presente estudio es mucho menor. La causa más probable de esta discrepancia podría ser que en la mayoría de pacientes de nuestro estudio la erradicación microbiológica fue indeterminada.

En nuestro estudio, se produjo fracaso terapéutico en aproximadamente la mitad de los pacientes. De los pacientes en que fracasó el tratamiento con tigeciclina, aproximadamente

una cuarta parte fallecieron. Casi la mitad de estos casos de defunción se hallaban en tratamiento activo con tigeciclina en el momento del fallecimiento. Prácticamente la totalidad de las defunciones se produjeron a los 30 días o menos de iniciar el tratamiento. La mortalidad en nuestro estudio fue cercana al 20%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que casi la mitad de pacientes eran quirúrgicos y sólo un 25% de los pacientes eran críticos. La mayoría de estudios de tigeciclina en la vida real, se han realizado centrándose en pacientes críticos. A pesar de ello, en nuestro estudio, los pacientes que fallecieron a los 30 días o menos, al iniciar el tratamiento con tigeciclina presentaban cierto nivel de gravedad, con un valor medio de SAPS II de 44,72. Los estudios en pacientes críticos publicados han documentado tasas de mortalidad que oscilan del 16,7% al 35,5% (300, 306, 311, 317). Se han descrito tasas superiores sobretodo en casos de infecciones por ABMR (251, 254), incluso alcanzando el 57,6% (313).

Curcio *et al.* (293) analizaron el uso de tigeciclina durante el mes posterior a su aprobación en un estudio multicéntrico. Se analizaron las prescripciones de tigeciclina en 69 pacientes con infecciones graves. El 21% de pacientes recibieron tigeciclina para indicaciones aprobadas y el 79% para uso *off label*. Estos resultados son contrarios a los nuestros, donde obtuvimos que el 70% de las indicaciones fueron las aprobadas. La indicación más frecuente, dentro de las no aprobadas, fue la NAVM. Igualmente, en nuestro estudio la indicación *off label* más frecuente fue el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior. En el estudio que describieron Curcio *et al* (293) la etiología de las infecciones fue establecida en 32 pacientes y en todos ellos la bacteria aislada fue *Acinetobacter* spp (46,3%). Se obtuvo un éxito clínico, según la evaluación del médico, en el 86% de los pacientes, siendo éxito en el total de las indicaciones aprobadas, en el 92% de las indicaciones no aprobadas pero con respaldo científico, y en el 63% en las indicaciones no aprobadas pero con escaso respaldo científico. Dichos resultados se alejan mucho de la

realidad de nuestro estudio principalmente porque se trataron pacientes diferentes y con infecciones distintas.

Curcio *et al.* (311) unos años más tarde analizaron de nuevo la prescripción de tigeciclina en un estudio multicéntrico con un mayor número de pacientes (209 pacientes). El 68,5% de pacientes recibieron tigeciclina para indicaciones *off label*, siendo la más frecuente la NAVM. Los datos obtenidos están en concordancia con los obtenidos en el estudio anterior. Los patógenos más frecuentes fueron *A. baumannii* (54,5%), SARM (12%) y enterobacterias BLEE (10%). Se obtuvo un éxito terapéutico del 69% y una tasa de mortalidad del 35,5%.

Kuo *et al.* (312) evaluaron el uso de tigeciclina tras su introducción. Se incluyeron 66 pacientes. En más del 80% de pacientes se utilizó tigeciclina para indicaciones *off label*, siendo la NIH la más frecuente. Estos resultados también van en concordancia con los descritos por Curcio *et al.* en los dos estudios anteriores. Más de la mitad de los pacientes eran críticos. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *A. baumannii* (66,7%). Se consiguió una respuesta favorable en el 30,3% de pacientes, siendo mayor para las indicaciones aprobadas (66,7%) frente a la NIH (18,4%). Se observaron sobreinfecciones en el 22,7% de pacientes, resultado similar al obtenido en nuestro estudio, donde se aisló flora emergente en casi un 25% de pacientes. En este estudio descrito por Kuo *et al.* (312) hay que tener en cuenta que hubo un sesgo de selección de los pacientes, ya que se excluyeron los pacientes con neumonía no asociada a ventilación mecánica, que lo atribuyeron a haber pocas publicaciones en la literatura. Los malos resultados obtenidos lo atribuyeron a las características de los pacientes que presentaban una edad más avanzada y más comorbilidades.

En otro estudio multicéntrico que describieron Bodmann *et al.* (319) incluyeron 1,025 pacientes, la mayoría (93,6%) con comorbilidades. El 94,8% recibieron dosis de tigeciclina

acordes a las aprobadas y la mayoría recibieron tigeciclina para indicaciones aprobadas (67,9%), resultados muy similares a los obtenidos en nuestro estudio. El éxito clínico se observó en el 74,2% de los pacientes. La mortalidad global fue del 20%, cifra muy similar a la obtenida en nuestro estudio.

En 2013, Montravers *et al.* (322) publicaron una revisión sobre la práctica clínica del uso de tigeciclina en IPTBc obteniendo los resultados de cinco estudios europeos entre los años 2006 y 2011 (321, 322). Evaluaron el uso de tigeciclina en 254 pacientes, de más de 60 años, la mayoría con al menos una comorbilidad, más de la mitad presentaban alguna infección nosocomial y el 34% eran pacientes críticos. El microorganismo más frecuentemente aislado fue *S. aureus* (52.7%), siendo el 32% de las infecciones polimicrobianas. Más del 70% recibieron tigeciclina en monoterapia y la duración media del tratamiento fue de 12 días. La respuesta clínica global fue del 79,6% con dosis habituales de tigeciclina y del 86,7% cuando se administró tigeciclina en monoterapia.

De la misma manera, Eckmann *et al.* (323) realizaron una revisión sobre los estudios europeos, pero en este caso de IIAC, donde se incluyeron 785 pacientes con una edad media de 63 años. En un 65% la etiología de la infección fue nosocomial y un 56% eran pacientes críticos. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *E. coli* y *E. faecium*. Casi la mitad de las infecciones fueron polimicrobianas. El 54% recibieron tigeciclina en monoterapia. Se alcanzó una respuesta clínica global del 77%.

Las dos revisiones comentadas de los estudios observacionales europeos, tanto de IPTBc como IIAC, mostraron que tigeciclina fue la primera opción de tratamiento en el 36% de los casos y se utilizó en monoterapia en el 50%. Los principales motivos de uso fueron fracaso terapéutico en un 46%, cobertura de amplio espectro en el 41% y sospecha de patógenos resistentes en el 39% (321).



En 2013, Bassetti *et al.* (321) describieron el perfil de prescripción de tigeciclina en la práctica clínica habitual mediante la evaluación de cinco estudios observacionales europeos. Al igual que en nuestro estudio, la media de edad estaba alrededor de los 60 años y la mayoría de prescripciones fueron para indicaciones aprobadas. Así mismo, aproximadamente en la mitad de los pacientes se administró tigeciclina en monoterapia y acerca del 80% de pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo. Sin embargo, la respuesta clínica favorable fue superior que la obtenida en nuestro estudio.

En general podríamos decir que existen pocos estudios clínicos generales publicados donde se haya evaluado la eficacia y seguridad de tigeciclina en la práctica clínica habitual para cualquier infección, todo tipo de paciente y que incluyeran cualquier microorganismo. Por esta razón es difícil comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con los obtenidos en estudios similares. Respecto a los pocos estudios mencionados, en general se observaron tasas de curación superiores a las observadas en nuestro estudio. Cabe destacar que la mayoría se realizaron justo al comercializarse tigeciclina, y que probablemente entonces aún no había constancia de la emergencia de patógenos resistentes como hay en la actualidad.

**5.3. Tercer objetivo:** Analizar las posibles diferencias de los perfiles de los pacientes que reciben tratamiento con tigeciclina antes y después de la emisión de las alertas por parte de las agencias reguladoras y tras la implantación de un programa informático para la optimización de los tratamientos con antimicrobianos.

En el presente estudio se distinguieron tres cohortes: la cohorte 1, antes de la emisión de la alerta; la cohorte 2, después de la alerta y, la cohorte 3, tras la implantación del PROA.

En base a los resultados obtenidos en el primer análisis de evolución temporal del consumo de DDD/100 e-día de tigeciclina, en condiciones reales, cabe destacar que antes de la emisión de la alerta (período cero) se produjo un crecimiento significativo en el consumo de DDD/100 e-día. Los pacientes de esta cohorte presentaron una mayor gravedad, ya que tuvieron una mayor puntuación SAPS II, tanto al ingreso como al inicio del tratamiento con tigeciclina. En esta cohorte se observó que el inicio del tratamiento con tigeciclina se produjo de manera más precoz en comparación con el resto de cohortes, tras las intervenciones quirúrgicas, así como una vez iniciada la infección. Además, se produjo un aumento del uso de tigeciclina en dosis altas en 5 pacientes. También se observó una mayor proporción de pacientes sépticos. La infección de origen nosocomial fue significativamente superior en este período en comparación al resto. Destacó la infección monomicrobiana, y la producida por *Bacteroides* spp.. El tratamiento se prescribió mayoritariamente de manera empírica. En el estudio univariado, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con evolución favorable, siendo superior en esta cohorte, donde se observó evolución favorable en más de la mitad de los pacientes. Sin embargo, la mortalidad fue ligeramente superior que en el resto de cohortes, posiblemente a la mayor gravedad de los pacientes.

Después de la alerta (período uno) se produjo un descenso en el nivel inicial de consumo de DDD/100 e-día y un aumento en el consumo durante el período, sin significación estadística. Cabe destacar que las cantidades de consumo de DDD/100 e-día durante todo este período fueron inferiores a las DDD/100 e-día en el final del período anterior. En esta cohorte destacó un inicio más tardío de tratamiento con tigeciclina desde la infección. Al igual que el período cero, también se produjo un pico de uso de tigeciclina en dosis altas, en 7 pacientes, que coincidió con un brote intrahospitalario de *A. baumannii*. Se observó una mayor tasa de pacientes críticos que el resto, aunque no fue estadísticamente significativo. En este período, se observó un mayor número de episodios de infecciones del tracto respiratorio inferior, destacando la infección por *A. baumannii* en la mayoría de ellas (71,4%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a los antibióticos administrados concomitantemente, la colistina fue el antibiótico que significativamente se administró de manera concomitante con mayor frecuencia, probablemente debido al tratamiento del brote de *A. baumannii*. Se ha documentado el uso de terapia combinada con tigeciclina para el tratamiento de MMR (368). En el caso de *A. baumannii* varias publicaciones han descrito el uso simultáneo de tigeciclina y colistina (369-371, 493). Referente a la evolución de los pacientes, la mitad de los pacientes presentó una evolución favorable. En esta cohorte se observó una menor mortalidad en comparación a la cohorte anterior.

Tras la implantación del PROA (período dos) se produjo un cambio en el nivel de consumo de DDD/100 e-día, un descenso estadísticamente significativo, y la tendencia de consumo durante este período se mantuvo bastante estable, observándose un ligero aumento sin significación estadística. En este período hubo un mayor número de pacientes quirúrgicos y menos pacientes críticos. Además, hubo significativamente más pacientes alérgicos a penicilina. Se obtuvieron más aislamientos de microorganismos positivos en los cultivos previos a la prescripción de tigeciclina de manera significativa y el inicio del tratamiento con

tigeciclina desde la obtención de los cultivos positivos fue significativamente más tardío. Los microorganismos aislados significativamente con mayor frecuencia fueron *E. coli*, enterobacterias BLEE, *Clostridium* spp. y *E. cloacae*. Destacó mayoritariamente el tratamiento dirigido y el uso de dosis altas de tigeciclina. Hay que destacar que se produjeron dos aumentos en el consumo de DDD/100 e-día, en un total de 13 pacientes, en ambos casos debidos al uso de dosis altas de tigeciclina. En cuanto a los antibióticos administrados previamente y de manera concomitante a tigeciclina, destacó el uso de cotrimoxazol y aztreonam. El elevado uso previo de aztreonam posiblemente fue debido a la destacable cantidad de pacientes alérgicos a penicilina en esta cohorte. Así mismo, también destacó el uso de tigeciclina combinado con metronidazol para el tratamiento de infecciones por *C. difficile*, aunque no alcanzó significación estadística. En esta cohorte la evolución favorable fue menor en comparación al resto de cohortes. Cabe destacar que la mortalidad también fue menor que en el resto.

**5.4. Cuarto objetivo:** Valorar la efectividad de tigeciclina, factores de riesgo de evolución favorable y determinar los factores de riesgo de mortalidad.

La resistencia a los antibióticos disponibles en la actualidad está aumentando a un ritmo alarmante. Al mismo tiempo, el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos para el tratamiento de infecciones bacterianas graves está disminuyendo. Como resultado de la aparición y propagación de la resistencia de muchas especies bacterianas patógenas a múltiples fármacos, la necesidad del desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos es más urgente y mayor que nunca. Además, es muy preocupante que la pérdida de actividad de los agentes antimicrobianos previamente eficaces se produce tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad. La acelerada aparición de resistencia a antibióticos previamente activos ha dado lugar a limitaciones en la elección de antibióticos disponibles apropiados (218, 494). Específicamente, SARM, ERV, SPRP y bacterias gramnegativas MR productoras de BLEE, son microorganismos que se encuentran comúnmente en los hospitales y tienen muy limitado el número de agentes antimicrobianos activos disponibles. Así mismo, es igualmente alarmante el aislamiento de SARV tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad.

Tigeciclina se lanzó como un antibiótico prometedor por su actividad evaluada *in vitro* frente a MMR, planteándose como tratamiento alternativo en situaciones donde las opciones terapéuticas son escasas o casi inexistentes. Sin embargo, se ha descrito la emergencia de bacterias resistentes a tigeciclina (132). Todo ello ha provocado que en diversas ocasiones se haya descrito el uso de tigeciclina en indicaciones no aprobadas por la EMA y, particularmente, en dosis más altas a las autorizadas, lo que se conoce como uso fuera de indicación o *off label* (329), con el objetivo de mejorar sus propiedades PK/PD en el tratamiento antibacteriano. Por otra parte, la emergencia de MMR también está

motivando el uso de tigeciclina en tratamiento combinado con otros antibióticos, con el fin de obtener una actividad sinérgica frente a estos patógenos (368).

En el presente estudio se valoró, en primer lugar, la efectividad de tigeciclina, y se determinaron los factores de riesgo de evolución favorable. En segundo lugar, se determinaron los factores de riesgo de mortalidad, a los 30 y 60 días.

En el análisis de efectividad de tigeciclina, se observó una evolución favorable en un poco más de la mitad de los pacientes tratados con tigeciclina. De los cuales, únicamente en una cuarta parte de estos pacientes se evidenció erradicación microbiológica.

Al realizar el análisis de regresión logística multivariante, se obtuvo que las variables consideradas como factores de riesgo independientes de evolución favorable fueron una puntuación del índice de SAPS II al inicio del tratamiento con tigeciclina menor de 34, ausencia de bacteriemia, ausencia de infección por enterobacterias BLEE o de *S. maltophilia*, ausencia de uso de antimicrobianos previos a tigeciclina, no aparición de flora emergente, no persistencia microbiológica y tratamiento con tigeciclina superior a 7 días.

Tigeciclina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de las IPTBc, IIAC y la NAC. En Europa tiene las mismas indicaciones con la excepción de la NAC. Varios EC de no inferioridad, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego en fase 3 en los que tigeciclina se comparó con vancomicina más aztreonam, imipenem y levofloxacino, han permitido estas indicaciones clínicas (123-125).

En los EC que evaluaron la eficacia de tigeciclina para el tratamiento de IPTBc las tasas de curación fueron relativamente altas, entre el 77,5% y el 91,2% (**Véase Tabla 21**).

En el caso de IIAC las tasas de curación descritas en los EC fueron ligeramente inferiores a las anteriores, siendo entre el 73,5% y el 81,8% (**Véase Tabla 22**).

En condiciones de práctica clínica habitual, tigeciclina se ha usado, además de en las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras para otras muchas no autorizadas,

en muchas ocasiones debido al aumento de MMR. Cabe destacar que en muchos estudios se evaluaron pacientes críticos.

En el presente estudio se obtuvo una respuesta favorable en el 50,4%, resultado relativamente bajo respecto a los observados en los EC. Sin embargo, si que está en consonancia con las tasas de curación publicadas en varios estudios clínicos en condiciones de práctica clínica habitual, donde las tasas de éxito terapéutico oscilan entre el 30,3% al 86% (**Véase Tabla 24**).

En nuestro estudio se objetivó que la gravedad de los pacientes fue una variable importante que influyó directamente en la evolución. Se observó que al inicio de tigeciclina los pacientes con evolución favorable presentaban una media en el valor del índice de SAPS II de 26,77 frente al 35,10 en los pacientes que fracasaron al tratamiento con tigeciclina.

La presencia de bacteriemia también resultó ser una variable que influyó negativamente en la evolución de los pacientes. Casi la mitad de los pacientes que presentaron bacteriemia fracasaron. Actualmente tigeciclina no está aprobada para el tratamiento de bacteriemias ni hay ensayos en marcha en la actualidad en este contexto. Al igual que los resultados obtenidos en el presente estudio, también se ha asociado la bacteriemia con fracaso terapéutico. En un meta-análisis descrito por McGovern *et al.* (404) se observó una mayor mortalidad con tigeciclina frente a los comparadores. En un subanálisis se identificó la presencia de bacteriemia como factor de riesgo de mortalidad. En un análisis por indicación se identificó la bacteriemia como factor importante en el grupo de NAVM pero no en indicaciones aprobadas. Así mismo, Gardiner *et al.* (348) realizaron un estudio *post-hoc* evaluando la seguridad y eficacia de tigeciclina en los pacientes de 8 EC de fase 3 de indicaciones aprobadas (IPTB, IIA y NAC), y que habían presentado bacteriemia secundaria. Se identificaron un total de 170 pacientes que se dividieron en 2 ramas de

tratamiento, tigeciclina versus antibiótico comparador. Las tasas de curación en ambos grupos fueron similares, no encontrándose diferencias significativas. Posteriormente, Tarchini *et al.* (495) criticaron los resultados expuestos en el mencionado estudio alegando que los antibióticos comparadores no eran los de elección para el tratamiento de las bacteriemias descritas, lo que explicaría las bajas tasas de curación obtenidas en el grupo comparador. En caso de haberse tratado con antibióticos de elección posiblemente habría habido más éxitos terapéuticos en el grupo comparador en detrimento del grupo con tigeciclina. Además, los niveles de vancomicina (grupo comparador) no fueron monitorizados, lo que pudo suponer niveles infraterapéuticos y consecuente fracaso del tratamiento. Parsonage *et al.* (496) documentó un caso de fracaso terapéutico de tigeciclina en bacteriemia y concluyó que se deberían utilizar otras opciones terapéuticas en esta indicación. Tigeciclina ha mostrado presentar actividad *in vitro* frente a *A. baumannii*. Sin embargo, Peleg *et al.* (141) presentaron dos casos de sobreinfección por bacteriemia por *A. baumannii* en dos pacientes durante el tratamiento de tigeciclina. De la misma manera, Gordon *et al.* (251) describieron 3 casos de bacteriemia por patógenos gramnegativos mientras estaban en tratamiento con tigeciclina. En uno de ellos, además se constató resistencia a tigeciclina. En una revisión realizada por Gallagher *et al.* (302) donde describieron una serie de casos clínicos evaluando la eficacia de tigeciclina para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* spp., los resultados con tigeciclina no fueron favorables. Se describieron 9 casos de bacteriemias, tres de los cuales además presentaron neumonía. De los tres casos de bacteriemia con neumonía, sólo uno obtuvo un resultado positivo. Del resto, en cuatro casos los resultados fueron negativos con fallecimiento de los pacientes atribuible a la infección. En todos ellos el tratamiento fue concomitante con otros antibióticos. Los dos pacientes restantes, uno obtuvo un resultado positivo en monoterapia, y el otro fue indeterminado. En concordancia con los resultados obtenidos en nuestro estudio, Anthony *et al.* (252) realizaron un estudio retrospectivo que incluía 18 pacientes con una variedad de infecciones causadas por MMR (*A. baumannii*,



KPC y enterobacterias productoras de BLEE). Se observó persistencia de bacteriemia por *A. baumannii*, *E. coli*, y *K. pneumoniae* en algunos pacientes, a pesar de presentar CMI por debajo del punto de corte. Curcio *et al.* (304), en 2009, realizaron un estudio prospectivo observacional multicéntrico en pacientes críticos con NAVM por *Acinetobacter* spp. MR, donde todos los aislamientos eran sensibles a tigeciclina. Se incluyeron un total de 73 pacientes. El 8% presentó NAVM y bacteriemia. El 33% de los pacientes con bacteriemia se curaron. La baja tasa de curación fue atribuida a las bajas concentraciones séricas alcanzadas por tigeciclina. Metan *et al.* (308) realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de definir los pacientes que recibieron tigeciclina para el tratamiento de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos. Se incluyeron 21 pacientes, de los cuales 8 (38,1%) presentaron bacteriemia. Los pacientes con bacteriemia tuvieron una mayor tasa de fracaso microbiológico, respecto al resto. En el estudio realizado por Kim *et al.* (324) en el 2013, describieron una serie de 9 casos clínicos de bacteriemias por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos. Los resultados no fueron satisfactorios presentándose 5 casos (56%) de muerte relacionada con la infección. Otro estudio realizado en 2014 por Wu *et al.* (325) evaluando el uso y efectividad de tigeciclina en una cohorte de 133 pacientes, únicamente el 18% de bacteriemias obtuvieron un resultado favorable. Posteriormente, en 2015, Liou *et al.* (326) describieron la eficacia de tigeciclina para el tratamiento de la bacteriemia secundaria a *Acinetobacter* spp. y los factores relacionados con el fracaso terapéutico. Se trató de un estudio retrospectivo de casos-controles. Los resultados obtenidos demostraron que tigeciclina no fue mejor que los antibióticos comparadores para el tratamiento de la bacteriemia secundaria a *Acinetobacter* spp..

También se recogen en la literatura otras experiencias sobre el éxito terapéutico en el tratamiento de bacteriemias con tigeciclina, como por ejemplo, dos de los cuatro casos de infección invasiva por SARM y bacteriemia secundaria descritos por Munoz-Price *et al.* (288), donde se produjo la curación con tigeciclina tras el fracaso terapéutico con

vancomicina inicialmente y posteriormente con daptomicina, linezolid y/o quinupristina-dalfopristina. También se ha descrito éxito terapéutico en el caso de bacteriemias por *A. baumannii*, como en el artículo publicado por Schafer *et al.* (292) donde presentaron una serie de casos clínicos, tres de los cuales presentaron bacteriemia que fue tratada con tigeciclina en monoterapia, mostrando curación. Otros 3 casos presentaron bacteriemia y NAVM, donde el tratamiento administrado fue tigeciclina más imipenem y se obtuvo éxito en dos de ellos. Cunha *et al.* (295) describieron 9 casos de bacteriemia con éxito terapéutico en todos ellos tras tratamiento con tigeciclina. De la misma manera, Paulakou *et al.* (305) realizó un estudio observacional del uso de tigeciclina en monoterapia frente a terapia combinada en infecciones por MMR. Se describieron 10 casos de bacteriemias, 5 en cada grupo, con éxito terapéutico en todas ellas. La mayoría fueron por *K. pneumoniae*, con CMI  $\leq 1,5$  mg/L. En dos de los casos con bacteriemia, se aisló *P. aeruginosa* como flora emergente. Así mismo, se obtuvieron resultados aceptables en el estudio que realizaron Shin *et al.* (314) donde en los pacientes con bacteriemia, se obtuvo una erradicación microbiológica del 87,5% y respuesta clínica del 62,5%. Otro estudio donde se demostró el éxito terapéutico con tigeciclina para bacteriemias fue el realizado por Cobo *et al.* (2008) (297) donde se utilizó tigeciclina asociada a colistina inicialmente, y posteriormente en monoterapia, en un paciente con bacteriemia postquirúrgica por *K. pneumoniae* MR productora de betalactamasas VIM-1 y SHV-12. Krueger *et al.* (2008) (299) describieron el caso de una urosepsis con fallo multiorgánico producida por *E.coli* productor de BLEE tratada inicialmente con meropenem, sólo se resolvió totalmente tras el cambio de tratamiento a tigeciclina. Gordon *et al.* (2009) (251) describieron un estudio donde en el 56% de las bacteriemias la respuesta clínica y microbiológica fue favorable. La aparición de bacteriemia por microorganismos gramnegativos en tres pacientes que estaban en tratamiento con tigeciclina se suma a la evidencia de que las concentraciones séricas pueden ser subóptimas en sangre con las dosis recomendadas. Esto es especialmente cierto para los aislamientos en los que la CMI es de 2 mg/L. A pesar de esta

preocupación, más de la mitad de pacientes tratados por bacteriemia por ABMR en dicho estudio tuvieron una respuesta clínica favorable, incluyendo dos pacientes que tenían aislamientos con una CMI de 1,5 mg/L. Esto pudo explicarse por la erradicación del foco primario de infección, o podría haber una actividad sinérgica significativa cuando tigeciclina se utiliza en combinación con otros antibióticos. El caso clínico descrito por Humphries *et al.* (364) mostró el éxito terapéutico de un paciente con bacteriemia y neumonía por *K. pneumoniae* administrando dosis altas de tigeciclina. Existe evidencia de que con el uso de dosis altas se consiguen concentraciones plasmáticas más elevadas (hasta 12 mg/L) (45). Cabe destacar, que en este caso el cambio de la vía fue un factor clave en el éxito terapéutico.

Con todo, el uso de tigeciclina para la infección de bacteriemia es controvertido. Los estudios de farmacocinética indican que tigeciclina alcanza concentraciones bajas en suero, lo que hace que sean infraterapéuticas para el tratamiento de bacteriemias. Tras la administración de las dosis aprobadas en EC (Dc 100 mg, seguido de Dm 50 mg/12h), alcanza una  $C_{m\acute{a}x}$  en estado estacionario de 0,62 ( $\pm 0,28$ ) mg/L (147). Tigeciclina presenta un elevado  $V_d$ , que produce una rápida distribución tisular, alcanzando concentraciones elevadas en los tejidos en detrimento de las plasmáticas, lo que puede sugerir una baja actividad en bacteriemias. El parámetro PK/PD que mejor predice la eficacia de tigeciclina es el cociente ABC/CMI (497, 498), lo que implica que para presentar una buena actividad en bacteriemias la concentración alcanzada debería superar la CMI. Los datos de PK/PD actuales de tigeciclina no apoyan el uso de tigeciclina en bacteriemias causadas por microorganismos con  $CMI \geq 1$  mg/L.

Una de las características de tigeciclina es la actividad evaluada *in vitro* frente a MMR. Sin embargo, desde su comercialización se han descrito casos de resistencia adquirida en MMR (132). En el presente estudio, el aislamiento *S. maltophilia* fue una variable independiente de fracaso terapéutico. En nuestro estudio se aisló *S. maltophilia* en 23

casos, y en 20 de ellos (87%) se observó fracaso terapéutico. Así mismo, también apareció como flora emergente en 7 casos. *S. maltophilia* ha mostrado una elevada sensibilidad a tigeciclina *in vitro*, con más del 95% de las cepas sensibles (CMI  $\leq$  2 mg/L) (183, 184). A pesar de ello, hay estudios que sugieren el desarrollo de resistencia a tigeciclina (185, 186). Conde *et al.* (185) describieron los resultados del tratamiento de 11 pacientes con infecciones producidas por *S. maltophilia* tratados con tigeciclina. Todos ellos recibieron tratamiento con tigeciclina como terapia de rescate y tras una hospitalización prolongada. Se evidenció fracaso clínico y persistencia de *S. maltophilia* tanto cuando tigeciclina se utilizó fuera de indicación (neumonía nosocomial y bacteriemia) como también en indicaciones aprobadas (IPTB). La mortalidad global fue del 26,2% (4,9% con infección por *S. maltophilia*). Además, en nuestro estudio hubo 2 casos (10,5%) de aislamiento de *S. maltophilia* como flora emergente. Se han descrito casos de aislamiento de *S. maltophilia* como flora emergente tras el tratamiento con tigeciclina. Un ejemplo es el caso clínico descrito por Saner *et al.* (289), donde un paciente con trasplante hepático desarrolló una NAVM por SARM que fue tratada exitosamente con tigeciclina. Tras tres semanas de tratamiento se aislaron *S. maltophilia* y *K. pneumoniae* como flora emergente. Katsiari *et al.* (186) evaluaron las sobreinfecciones asociadas al tratamiento con tigeciclina y *S. maltophilia* también fue uno de los microorganismos emergentes.

En el presente estudio el aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE también fue una variable independiente de fracaso terapéutico. Hubo 42 casos de infecciones por enterobacterias BLEE, en 33 casos se objetivó fracaso terapéutico (78,6%). La mayoría de enterobacterias se inhiben con concentraciones inferiores a los puntos de corte establecidos, entre 0.25 y 1 mg/L, con independencia de que produzcan o no BLEE, ampC o carbapenemasas. Recientemente se ha publicado una revisión y meta-análisis que comparó la eficacia y seguridad de tigeciclina frente otros antibióticos para el tratamiento de ERC, evaluando a su vez si la terapia combinada o las dosis elevadas de tigeciclina

eran beneficiosas (187). Los resultados indicaron que la eficacia de tigeciclina para el tratamiento de infecciones por ERC fue similar a la de otros antibióticos. La terapia combinada con tigeciclina y regímenes de dosis altas parecen ser más efectivos que la monoterapia y el uso a dosis habituales, respectivamente.

En nuestro estudio, casi en el 75% de los pacientes se utilizó algún tratamiento antibiótico previamente al uso de tigeciclina, con una mediana de 2 antibióticos utilizados previamente durante una mediana de 6 días, indicando que tigeciclina se utilizó mayoritariamente como terapia de rescate. Los antibióticos administrados previamente con mayor frecuencia fueron penicilinas, quinolonas y carbapenémicos. En la mayoría de estos pacientes se produjo un mayor fracaso terapéutico, de manera significativa.

En el estudio publicado por Shin *et al.* (314) se evaluaron 27 casos de infección por ABMR. En 26 pacientes se había utilizado tratamiento previo al inicio de tigeciclina, y la mayoría habían sido tratados con más de 2 antibióticos previos. La respuesta clínica favorable fue del 63% y la mortalidad del 51,9%. De la misma manera, en nuestro estudio, en todos los casos de infección por *A. baumannii* (18 pacientes) se había utilizado tratamiento previamente. En nuestro caso, únicamente en 7 pacientes (38,9%) con infección por *A. baumannii* se obtuvo una respuesta favorable y 4 pacientes (22,2%) fallecieron. Eckmann *et al.* (2011) (316) llevaron a cabo un estudio prospectivo y multicéntrico evaluando la eficacia de tigeciclina en pacientes críticos en condiciones de práctica clínica habitual. Se incluyeron 656 pacientes. El 84% de los pacientes había recibido tratamiento previo a tigeciclina. Al igual que en nuestro estudio, los antibióticos administrados previamente con mayor frecuencia fueron penicilinas (piperacilina/tazobactam), carbapenémicos (meropenem) y quinolonas (ciprofloxacino). Se obtuvo una respuesta clínica favorable en el 81,3%. La mortalidad fue del 19%. Bassetti *et al.* (321) describieron el perfil de prescripción de tigeciclina en la práctica clínica habitual. Los datos se obtuvieron mediante la evaluación de cinco estudios observacionales europeos. El 80,2% de pacientes había recibido

tratamiento previamente a tigeciclina. Curcio *et al.* (304) realizaron un estudio prospectivo observacional multicéntrico en pacientes críticos con NAVM por *Acinetobacter* spp. donde incluyeron un total de 73 pacientes. El 62% habían recibido antibióticos previamente. Las tasas de curación de los pacientes sin tratamiento previo o con tratamiento previo de  $\leq 48$ h frente a los que recibieron tratamiento durante  $> 48$ h fueron de 73,3% y 67,4%, respectivamente. Al igual que en nuestro estudio, la administración de tratamiento previo a tigeciclina se asoció con mayor fracaso terapéutico.

La aparición de flora emergente fue una de las variables consideradas como factor de riesgo independiente para la evolución clínica desfavorable, mostrándose como variable asociada a fracaso terapéutico. Se aisló flora emergente en casi un 25% de los pacientes, siendo el patógeno más frecuente *P.aeruginosa*. En los EC publicados evaluando la efectividad de tigeciclina en IPTBc y IIAc se han observado tasas de sobreinfección de 2,4% (274) a 4,3% (275, 281). En un estudio retrospectivo de 51 pacientes publicado por García-Cabrera *et al.* (309) que describía infecciones nosocomiales por MMR con el objetivo de evaluar la tasa de sobreinfecciones durante el tratamiento con tigeciclina, se obtuvo una tasa de flora emergente del 23,5%. También se aisló mayoritariamente *P.aeruginosa*, aunque de manera aún más frecuente que en nuestro estudio, en el 58,5% de los casos. El 41,6% de pacientes con sobreinfecciones fallecieron. Otro estudio realizado en 2014 por Wu *et al.* (325) evaluando el uso y efectividad de tigeciclina en una cohorte de 133 pacientes, el aislamiento de sobreinfecciones se determinó en el 33% de los casos. Igualmente en este estudio, fue *P.aeruginosa* el patógeno aislado con mayor frecuencia. En otro estudio retrospectivo realizado por Guner *et al.* (313) en Turquía, que incluía 33 pacientes se aisló flora emergente en un 39,3% siendo *P.aeruginosa* el patógeno aislado con mayor frecuencia. Recientemente, Katsiari *et al.* (186) describieron las características de las sobreinfecciones durante el tratamiento con tigeciclina. Realizaron un estudio prospectivo observacional de 43 pacientes. La tasa de sobreinfecciones fue del 37,2%

siendo *P.aeruginosa* el patógeno predominante (48,4%), seguido de *Providencia stuartii*, *P. mirabilis* y *S. maltophilia*.

El tratamiento con tigeciclina superior a 7 días fue la única variable que se asoció con un beneficio en la evolución clínica favorable de los pacientes. A pesar de ello, tigeciclina está aprobada durante un período de 5 a 14 días, dependiendo de la gravedad, sitio de infección y respuesta clínica del paciente (149).

En nuestro estudio, se obtuvo que la mayoría de las prescripciones de tigeciclina fueron para indicaciones aprobadas por la EMA (IPTBc y IIAc), evidenciándose evolución favorable estadísticamente significativa en la mayoría de pacientes tratados para estas indicaciones. El 30% restante se prescribió para un uso fuera de indicación o *off label*. En las indicaciones *off label*, se observó mayoritariamente fracaso terapéutico, siendo estadísticamente significativo. El uso *off label* de tigeciclina fue principalmente para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior.

Se ha descrito el uso de tigeciclina en indicaciones no aprobadas o usos *off label* con resultados similares a los nuestros, con tasas de uso *off label* de alrededor del 30% (319, 334). Contrariamente, otras experiencias muestran un mayor uso *off label* asociado a tigeciclina, con tasas que oscilan entre el 68,4% y el 79% (293, 307, 311, 330, 332).

La resistencia a tigeciclina está aumentando desde su comercialización. Se ha sugerido que quizás en parte pueda ser debido al uso *off label* de manera cada vez más frecuente, debido especialmente al uso de tigeciclina en lugares donde muestra mala penetración. Se ha establecido la buena penetración de tigeciclina a nivel intraabdominal y en piel y tejidos blandos. Sin embargo, la penetración de tigeciclina en otras localizaciones parece que es menor y a consecuencia no se alcanzarían concentraciones terapéuticas para ejercer un efecto óptimo, lo que podría contribuir al desarrollo de resistencias. Por otra parte, se ha visto que el uso de tigeciclina en indicaciones no aprobadas se da mayoritariamente en

pacientes críticos, con características PK/PD especiales. Recientemente, se planteó una seria preocupación con respecto a la posible infradosificación con la pauta habitual de tigeciclina en el tratamiento de pacientes críticos, con infecciones por MMR, como por ejemplo, en sepsis, bacteriemia y NAVM. Ciertos estudios han mostrado discrepancias en la farmacocinética de tigeciclina en algunos compartimentos, como el pulmón (148), donde algunos estudios mostraron concentraciones muy bajas, cuestionando la eficacia de tigeciclina en el tratamiento de bacterias causantes de neumonía (152). Los resultados de un ensayo clínico de fase 3, randomizado, doble ciego, donde se incluyeron un total de 945 pacientes, en el que se comparó tigeciclina a dosis estándar en combinación con ceftazidima y un aminoglucósido frente a imipenem-cilastatina más vancomicina con o sin un aminoglucósido, en el tratamiento de la neumonía nosocomial, mostraron que la población CE no cumplió con los criterios de no inferioridad (tigeciclina 67,9% e imipenem/cilastatina 78,2%,  $p = 0,120$ ). Esto se atribuyó al grupo con NAVM, para el cual la tigeciclina no estableció la no inferioridad en la población CE o en la ITT. Mientras que en los pacientes con neumonía nosocomial, sin NAVM, los criterios de no inferioridad se encontraron en ambas poblaciones. Estos resultados sugieren que se debe tener precaución con el uso de tigeciclina especialmente en lugares donde está en duda una buena penetración, para evitar en lo posible el desarrollo de resistencias bacterianas (351). Los datos obtenidos del EC fase 2 descrito por Ramirez *et al.* (352) evaluando la efectividad de dosis altas de tigeciclina para el tratamiento de NIH apoyaron esta hipótesis, pero no fue concluyente.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre el uso *off label* no fueron satisfactorios, mostrando también incertidumbre sobre las situaciones clínicas donde podría prescribirse sin riesgo. En el caso de infección del tracto respiratorio inferior, se produjo fracaso terapéutico en casi una cuarta parte de los pacientes, de manera significativa. Estos resultados estarían en concordancia con los resultados de ciertos estudios donde se ha



cuestionado la efectividad de tigeciclina a nivel respiratorio. Así mismo, a nivel del SNC también se produjo un mayor fracaso terapéutico de manera significativa.

A nivel de IPTB se produjo claramente una mayor tasa de respuesta favorable, significativa. Pero en el caso de IIA las tasas de respuesta favorable y fracaso terapéutico fueron muy similares.

En un total de 25 pacientes (casi un 5%) se utilizó tigeciclina en dosis altas, con una pauta de 100 mg/12h, observándose un mayor fracaso terapéutico en los pacientes en tratamiento con dosis altas de tigeciclina frente a los tratados con dosis habituales. Los microorganismos tratados con la pauta de tigeciclina en dosis altas fueron mayoritariamente MMR.

En los pacientes de la cohorte 1 el uso de dosis altas se observó en 5 pacientes y se asoció mayoritariamente a indicaciones no aprobadas, siendo los focos de infección más frecuentes el SNC, IIA y del tracto respiratorio inferior. En tres pacientes, el microorganismo aislado fue *S. maltophilia*, en todos ellos se administró tigeciclina combinada con otros antibióticos y el tratamiento fracasó en los tres casos. Los otros dos pacientes, uno presentó IIA por microorganismo desconocido y se produjo curación del episodio. El último paciente, también tuvo IIA y bacteriemia secundaria por múltiples microorganismos, *Klebsiella* spp., *E. faecium*, SARM y BLEE. En este caso se produjo fallecimiento del paciente. Todas ellas fueron infecciones nosocomiales y tratamientos de rescate. Cuatro fueron tratamientos dirigidos.

El uso de dosis más altas de las habituales en la cohorte 2 fue mayoritariamente debido a un brote de *A. baumannii*, cinco de los pacientes eran críticos. Los focos donde se aisló *A. baumannii* fueron el tracto respiratorio inferior en 4 pacientes, SNC en 1 paciente y IPTB en otro caso. En todos ellos excepto la IPTB, se utilizó tigeciclina en combinación con colistina y otros antibióticos adicionales en algunos casos. Se curaron la mitad de los pacientes y

falleció un paciente. Al igual que la cohorte anterior, todas ellas fueron infecciones nosocomiales, tratamientos de rescate y dirigidos.

Por último, los pacientes tratados con dosis altas de tigeciclina en la cohorte 3 fueron muy heterogéneos, tanto en el foco de infección, en la gravedad y en los microorganismos aislados. En la mayoría se utilizó un tratamiento combinado. A pesar de que la mayoría de tratamientos fracasaron no hubo ningún fallecimiento.

Cabe destacar que en la cohorte 3 se produjo un mayor uso de dosis altas de tigeciclina respecto el resto, siendo estadísticamente significativo.

La administración de dosis más altas de tigeciclina parece ser cada vez una práctica más habitual, sobretodo cuando se administra fuera de indicación para el tratamiento de MMR (296, 340, 352, 359, 360, 363, 364, 499).

En el presente estudio se realizó un subanálisis comparativo de 25 pacientes del uso de tigeciclina en dosis altas (100 mg/12h). La respuesta clínica observada de los pacientes tratados con dosis altas frente a dosis habituales fue desfavorable para los pacientes tratados con dosis altas de tigeciclina, con tendencia a la significación estadística. Como resultado se obtuvo que las únicas variables consideradas como factores de riesgo independientes del uso de tigeciclina a dosis altas fueron la infección por *S. maltophilia*, infección por *A. baumannii* y tratamiento dirigido.

Maseda *et al.* (360) realizaron un estudio observacional en pacientes críticos con IIAC identificando los factores asociados al uso de dosis altas de tigeciclina. Se trató de un estudio de casos-controles de pacientes en tratamiento con tigeciclina a dosis altas vs. no tigeciclina. La administración de tigeciclina en dosis altas se asoció con el origen nosocomial de la infección y con la infección del colon como foco de la misma.

Las propiedades PK/PD de tigeciclina han sugerido que tigeciclina en dosis altas podría ser más efectiva ya que parece aumentar el cociente ABC/CMI. Sin embargo, los resultados de los estudios publicados muestran discrepancias posiblemente debido a que tanto la población de estudio como el diseño y gravedad eran heterogéneos (349).

Se han publicado varios estudios del uso de tigeciclina en dosis altas, tanto estudios comparativos de tigeciclina en dosis habituales frente a dosis altas, como estudios de un solo brazo, con tigeciclina en dosis altas. Las características de los estudios en general, el diseño, tipo de infección, patógeno, etc. son muy heterogéneas, lo que hace difícil realizar un análisis comparativo.

En general parece ser que el uso de dosis altas aumenta la eficacia terapéutica, pero no hay que dejar de lado el contexto del cuadro clínico que envuelve al paciente. El papel de tigeciclina en dosis altas está aún por dilucidar, serían necesarios EC que aportaran una mayor evidencia y obtener resultados más concluyentes.

En más de la mitad de pacientes se realizó tratamiento combinado con otros antibióticos, siendo los antibióticos utilizados con más frecuencia los aminoglucósidos, las quinolonas y los carbapenémicos. Se evidenció también mayor fracaso terapéutico en los pacientes con terapia combinada de tigeciclina con otros antibióticos, de manera estadísticamente significativa. Posteriormente, al realizar el análisis de regresión logística multivariante, la terapia combinada no fue una de las variables considerada como factor de riesgo independiente de evolución favorable.

En la cohorte 3 el uso de terapia combinada fue ligeramente superior respecto al resto, sin significación estadística. Pero sí que hubo diferencias significativas en el uso concomitante de colistina, penicilinas, aztreonam y cotrimoxazol entre las tres cohortes, siendo en la cohorte 1, más frecuente la asociación de tigeciclina con penicilinas, en la cohorte 2 la asociación de tigeciclina con colistina, y en la cohorte 3 el uso concomitante de tigeciclina con aztreonam y cotrimoxazol.

Varios antibióticos han mostrado tener una actividad sinérgica al combinarse con tigeciclina, por lo que la terapia combinada ha sido una practica cada vez más frecuente sobre todo para el tratamiento de MMR.

En el presente estudio, parece que la terapia combinada no aportó ningún beneficio. De la misma manera, Eckmann *et al.* (316) describieron una menor tasa de curación en terapia combinada (69,7%) frente a monoterapia (81,3%). El brote de *A. baumannii* que se aisló en la cohorte 2 fue el responsable de que colistina se combinara con tigeciclina para el tratamiento de este patógeno. En nuestro estudio se aisló *A. baumannii* en 18 pacientes (3,4%), de los cuales, 16 se trataron con tigeciclina en terapia combinada, 5 de ellos además de terapia combinada, también con dosis altas de tigeciclina. De los 18 pacientes, se curaron 7 (38,9%). El resto (11 (61,1%)) fracasaron, de los cuales hubo 4 fallecimientos (22,2%).

Recientemente se ha publicado un meta-análisis que evaluó la eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de ABMR (189). Se incluyeron 24 estudios evaluando la eficacia y seguridad de tigeciclina. No se observó diferencia significativa cuando se comparó la tigeciclina con los grupos control en términos de mortalidad global (OR = 0,87; IC del 95%: 0,50-1,52; P = 0,63) y respuesta clínica (OR = 1,58; IC del 95%: 0,61-4,05; P = 0,34). Un análisis de subgrupo indicó que el tratamiento con tigeciclina se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria (OR = 1,57; IC del 95%: 1,04-2,35; P = 0,03). En comparación con los controles, tigeciclina tuvo una tasa de erradicación microbiológica significativamente más baja (OR = 0,20; IC del 95%: 0,07-0,59; P = 0,003) y una tendencia a una estancia hospitalaria más prolongada (diferencia de medias: 4,69 días; IC del 95%: -0,17 a 9,55 días; P = 0,06). Tigeciclina fue bien tolerada en las poblaciones estudiadas.

Las tasas de aparición de resistencia y sobreinfección durante el tratamiento fueron 12,47% y 19,11%, respectivamente. Los resultados obtenidos desaconsejan el uso de un régimen basado en tigeciclina para el tratamiento de infecciones por ABMR. En nuestro estudio, en comparación con la monoterapia, la terapia combinada de tigeciclina no afectó a la mortalidad, a la respuesta clínica o a la respuesta microbiológica.

La actividad de tigeciclina frente *A. baumannii* sigue siendo incierta. Tigeciclina sigue siendo una opción valorable para *A. baumannii*, pero se requieren nuevas investigaciones

para que el tratamiento del ABMR pueda ser guiado por datos validados. Serían necesarios EC aleatorizados, bien diseñados para aclarar el papel de la tigeciclina en las infecciones por ABMR.

En el presente estudio se aisló *C. difficile* en 12 pacientes, de los cuales 5 se curaron, únicamente 1 paciente falleció. Más de la mitad además de tigeciclina estaban en tratamiento con otros antibióticos. En 2 casos se trataron con dosis altas de tigeciclina.

Tigeciclina no está indicada para el tratamiento de ICD refractarias. A pesar de ello se han publicado varios casos clínicos y series de casos donde se utilizó tigeciclina, en monoterapia o en terapia combinada para el tratamiento de ICD (**Véase Tabla 20**).

La ICD es a menudo difícil de tratar. Las opciones de tratamiento actualmente disponibles, cuando la vía oral no es posible, son limitadas. Además, el uso de metronidazol está cuestionado principalmente por haber demostrado una actividad inferior a vancomicina oral y por la disponibilidad de otras alternativas relacionadas con mejores resultados como fidaxomicina (500). El uso de trasplante de microbiota fecal no es una práctica habitual.

Tigeciclina parece ser una posible opción para tratar infecciones en pacientes que presentan también ICD y reciben tratamiento con otras terapias indicadas en esta patología ya que ha mostrado actividad *in vitro*. Sin embargo, podría alterar la microbiota intestinal, empeorando la ICD. Por otro lado, parece que tigeciclina inhibe la producción de esporas y toxinas de *C. difficile*. Se han publicado varios casos clínicos con resultados satisfactorios con tigeciclina para el tratamiento de ICD, la mayoría asociada a otros tratamientos, pero no existe ningún EC controlado. Por todo lo expuesto, las guías de la ESCMID han asignado un grado C de recomendación, lo que indica una baja evidencia clínica. Aunque hay datos limitados para apoyar el uso de tigeciclina en ICD, los casos descritos en la literatura han sugerido que puede ser una opción para la enfermedad grave y complicada cuando hay pocas opciones terapéuticas alternativas. Se necesitan investigaciones

adicionales, incluyendo EC controlados randomizados, para evaluar aún más la seguridad y la eficacia de la tigeciclina para el tratamiento de ICD grave y refractaria.

En el presente estudio se evaluaron los factores de riesgo de mortalidad asociados al uso de tigeciclina, a los 30 y 60 días. El análisis de mortalidad mostró que la mortalidad global cruda fue del 21.6% (n=113), estando aproximadamente la mitad de los casos (n=60 (11,5%)) en tratamiento activo con tigeciclina en el momento de la defunción. El 18.1% fallecieron a los 30 días o antes y el 20.2% a los 60 días o antes.

Tras las alertas emitidas por la FDA, en los años 2010 y 2013 y la EMEA en el 2011, sobre el mayor riesgo de mortalidad de tigeciclina, se desaconsejó su uso en infecciones graves. Las únicas variables consideradas como factores de riesgo independientes de mortalidad cruda a los 30 días o menos fueron una mayor gravedad de los pacientes tanto al ingreso (SAPS II al ingreso >30) como al iniciar tigeciclina (SAPS II al inicio de tigeciclina > 30), paciente crítico, infección nosocomial, infección por enterobacterias BLEE o por *S. maltophilii* y persistencia microbiológica. La IPTB fue considerada como factor de riesgo de supervivencia a los 30 días o antes.

Las únicas variables consideradas como factores de riesgo independientes de mortalidad cruda a los 60 días o menos fueron presencia de infección nosocomial, infección por enterobacterias BLEE o por *S. maltophilii*, una mayor gravedad de los pacientes al iniciar tigeciclina (SAPS II al inicio de tigeciclina > 30) y persistencia microbiológica. La IPTB y paciente quirúrgico se presentaron como variables independientes de supervivencia a los 60 días o antes.

El 45,3% de pacientes en tratamiento con tigeciclina para indicaciones aprobadas por la EMA fallecieron a los 30 días del inicio de tratamiento. Por otro lado, el 54,7% de los pacientes con indicaciones *off label* habían fallecido a los 30 días o menos. Los pacientes en tratamiento en dosis altas presentaron una menor mortalidad dentro de los 30 días desde el inicio del tratamiento con tigeciclina, sin alcanzar significación estadística. Sin

embargo, en terapia combinada se produjeron un mayor número de fallecimientos, el 68,4% frente el 51% de los pacientes en monoterapia fallecieron dentro de los 30 días siguientes de iniciar el tratamiento. El 86,3% de pacientes con infección nosocomial fallecieron en los 30 días siguientes de iniciar el tratamiento. Hubo una mayor mortalidad a los 30 días en los pacientes críticos, 64,2% frente el 17%. Por otro lado, menos del 50% de los pacientes quirúrgicos fallecieron en los 60 días o menos desde el inicio del tratamiento con tigeciclina. El 14,7% de infecciones por enterobacterias BLEE fallecieron dentro de los 30 días siguientes al inicio del tratamiento, frente el 6,5% que no. Así mismo, la infección por *S.maltophilia* también se presentó como un factor de riesgo de mortalidad, con un 11,6% de fallecimientos dentro de los siguientes 30 días. Los pacientes con una mayor gravedad al iniciar el tratamiento con tigeciclina presentaron una mayor mortalidad tanto a los 30 como a los 60 días o menos. En un estudio observacional realizado por Swoboda *et al.* (300) donde evaluaron los factores de riesgo de mortalidad, también se consideró la gravedad de los pacientes como variable predictora de mortalidad.

Acerca de la mitad de los pacientes con persistencia microbiológica fallecieron dentro de los 30 días siguientes de tratamiento. Al evaluar de manera independiente cada una de las cohortes, no mostraron diferencias significativas ninguna de las tres en cuanto a mortalidad cruda. Sin embargo, en la cohorte 1 se produjo un mayor número de fallecimientos en relación al resto, también en tratamiento activo con tigeciclina en el momento de la defunción. Así mismo, la mortalidad a los 30 y 60 días también fue mayor en la cohorte 1. La mayor mortalidad asociada a dicha cohorte podría explicarse por la mayor gravedad de los pacientes. Otro factor importante fue un mayor número de pacientes con ingreso en UCI durante la hospitalización, aunque no en el momento de la prescripción de tigeciclina. En la cohorte 1 también se presentó una mayor tasa de infección nosocomial, que pudo contribuir a un mayor fracaso terapéutico.

Tras las alertas emitidas por la FDA, en los años 2010 y 2013 y la EMEA en el 2011, sobre el mayor riesgo de mortalidad de tigeciclina, la experiencia clínica con tigeciclina ha sido analizada en varios meta-análisis (356-358, 402-404). En tres de ellos se vio que la mortalidad global de tigeciclina fue superior a la de sus comparadores, aunque no siempre con significación estadística (357, 358, 402). Las diferencias encontradas entre ellos se atribuyeron a la metodología usada, el número de ensayos incluidos y la disponibilidad de datos. Más recientemente, un cuarto meta-análisis en el que además de los estudios se tuvieron en cuenta los datos de los pacientes, ha mostrado que la mortalidad parece estar relacionada con el empeoramiento o complicaciones de la infección y las comorbilidades de los pacientes, y no con tigeciclina (404). Recientemente, un estudio ha analizado por separado las infecciones donde tigeciclina está o no aprobada. En las indicaciones aprobadas no se observaron diferencias significativas frente a los comparadores ni en eficacia clínica ni en mortalidad, pero fuera de indicación tigeciclina fue significativamente menos eficaz (403). Las alertas de seguridad emitidas por la FDA enfatizaron que el riesgo era más claro en pacientes con NIH, indicación no aprobada, aunque también admitieron que el exceso de muertes también se había visto en las indicaciones aprobadas. A pesar que no se determinaron las causas, se postuló que muchas fueron debido a la progresión de la infección. La FDA sugirió que la mayor mortalidad asociada a tigeciclina era probablemente debido a la progresión de la infección por su efecto bacteriostático. Sin embargo, al revisar los estudios de tigeciclina para indicaciones aprobadas tigeciclina mostró resultados similares frente a los comparadores con actividad bactericida (123, 394). Una evaluación adicional del uso de tigeciclina en los estudios de NAVM postularon que el mayor riesgo de mortalidad era atribuido al empleo de una dosis subóptima (351). En el citado estudio se realizó una análisis PK/PD comparando tigeciclina frente imipenem-cilastatina para infecciones NAVM y no NAVM. En los pacientes con NAVM, tigeciclina tuvo un 15% menos de ABC medio y un 60% menos del ratio  $ABC_{0-24}/CMI$  en comparación con los pacientes no NAVM. Debido a estos resultados, se realizó un nuevo EC randomizado



fase 2 comparando tigeciclina frente a imipenem con dos dosis diferentes: 150 mg seguido de 75 mg cada 12h o 200 mg seguido de 100 mg cada 12h (352). El estudio encontró que el 85% (17/20) de los pacientes con tigeciclina y dosis de 100 mg presentaron curación en comparación con el 69% (16/23) y 75% (18/24) de los pacientes con tigeciclina 75 mg e imipenem respectivamente..

Posteriormente se publicaron los datos del meta-análisis realizado por Prasad *et al.* (358) mostrando una mayor mortalidad independientemente del tipo de infección, diseño del estudio y tamaño del estudio, tanto en indicaciones aprobadas como no aprobadas. Además, se observó una mayor mortalidad en pacientes con infecciones graves, lo que sugirió que tigeciclina no era una buena opción en estas situaciones. En nuestro estudio, la gravedad de los pacientes también fue una variable a tener en cuenta, que se mostró como factor de riesgo de mortalidad.

Parece que tigeciclina sigue siendo eficaz en las indicaciones ya aprobadas, IPTBc y IIAC, pero para indicaciones no aprobadas, hay poca evidencia de EC bien diseñados y controlados que definan adecuadamente el lugar en terapéutica de tigeciclina.

Los resultados de estas revisiones sistemáticas y meta-análisis han planteado cuestiones importantes en el ámbito de la práctica clínica habitual.

La advertencia BB se emitió debido a los resultados de las revisiones sistemáticas y meta-análisis, que tienen sus propias limitaciones. Sin embargo, cualquier alerta sobre el aumento en la mortalidad debido a un antibiótico pone en alerta máxima especialmente el tratamiento de infecciones graves en las que la administración de antibióticos ineficaces puede resultar en muerte. La causa del exceso de muertes observadas en los EC es incierta, ya que se sugiere que puede estar relacionada con la gravedad de la enfermedad y la actividad de la tigeciclina frente a microorganismos muy virulentos.

Parece ser que el papel de tigeciclina en el tratamiento de infecciones quizás sea para pacientes con infecciones graves con MMR, esencialmente cuando hay muy pocas

opciones para los pacientes. Sin embargo, los datos presentados anteriormente, obtenidos en los meta-análisis, argumentan en contra del uso de tigeciclina en esta población de pacientes ya que se sugirió una mayor mortalidad en pacientes con infecciones nosocomiales graves. En vista de los datos recientemente publicados, los facultativos deben considerar cuidadosamente el lugar en terapéutica de la tigeciclina y usarlo con cautela cuando sea necesario, tanto en dosis habituales o altas, y en terapia combinada en infecciones graves.



El presente estudio presenta una serie de limitaciones.

En primer lugar las propias del diseño del estudio, al tratarse de un estudio en un único centro, observacional y no comparativo del uso de tigeciclina frente pacientes en tratamiento con antibióticos comparadores. Al ser un estudio unicéntrico, los resultados podrían estar influenciados por las variables epidemiológicas locales que no serían aplicables a otros centros hospitalarios. Referente al tipo de estudio observacional y no comparativo, no se pueden extraer conclusiones acerca de la superioridad del tratamiento con tigeciclina frente a sus comparadores.

En la monitorización del consumo de antibióticos se utilizó, como unidad de medida, las DDD/100 e-día, y no se complementó con la medida de las altas hospitalarias. Algunos estudios sugieren que sería interesante utilizar las dos unidades de medida para poder dar una información más realista de la situación. La causa fue el no poder disponer de la medida de las altas ya que en ocasiones es difícil de obtener, como fue el caso de este estudio.



# 6.CONCLUSIONES

---



## 6. Conclusiones

**6.1. Primer objetivo:** Cuantificar la evolución temporal de consumo y prescripción de tigeciclina después de una serie de alertas de las agencias reguladoras y tras la implantación de un programa de optimización de uso de antimicrobianos

- En la evolución temporal real de consumo de tigeciclina se observó un impacto importante en el consumo de tigeciclina tras las sucesivas alertas e implantación del PROA de manera que hubo una disminución en el consumo de DDD/100 e-día de tigeciclina del 35,9% tras la primera alerta de la FDA, con tendencia a la significación estadística, y del 67,3% tras la instauración del PROA, estadísticamente significativo.
- Al omitir el uso de dosis altas de tigeciclina, tras la alerta se produjo una disminución estadísticamente significativa del consumo de DDD/100 e-día que fue del 46,3%, indicando que el uso de dosis altas de tigeciclina provocó un desvío positivo estadísticamente significativo en el consumo de DDD/100 e-día.





**6.2. Segundo objetivo. Describir las características de los pacientes susceptibles de ser tratados con tigeciclina.**

- En cuanto a los pacientes tratados con tigeciclina cabe destacar que fueron pacientes predominantemente quirúrgicos, con un elevado nivel de gravedad al iniciar tratamiento con tigeciclina y más de la cuarta parte presentaban alergia conocida a penicilina.
- Los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con tigeciclina para la IPTB y IIA predominantemente. Se observó con mayor frecuencia infección nosocomial. Los microorganismos aislados más frecuentemente en los pacientes tratados con tigeciclina fueron *E. coli* y *Streptococcus* spp. Se presentó bacteriemia en casi el 19% de los pacientes. Destacó el aislamiento de flora emergente en casi una cuarta parte los pacientes, predominando el aislamiento de *P. aeruginosa* y *Candida* spp.
- Los tratamientos se prescribieron de manera empírica en la mayoría de los casos. Predominó el tratamiento de rescate con una mediana de 2 antibióticos utilizados previamente a tigeciclina y siendo los más utilizados previamente las penicilinas, las quinolonas y los carbapenémicos. Así mismo, predominó el uso de antibióticos de manera concomitante en más de la mitad de los pacientes, destacando los aminoglucósidos, las quinolonas y los carbapenémicos como los más utilizados de manera concomitante. Se utilizó tigeciclina en dosis más altas de las habituales en casi un 5% de pacientes.
- La evolución clínica fue satisfactoria en más de la mitad de los pacientes. La evolución microbiológica fue indeterminada en la mayoría de los casos. De los pacientes en que fracasó el tratamiento fallecieron casi el 22%, estando cerca de la

mitad de los pacientes en tratamiento activo con tigeciclina en el momento del fallecimiento. Casi la totalidad de las defunciones se produjeron a los 30 días o menos de iniciar el tratamiento.

**6.3. Tercer objetivo:** Analizar las posibles diferencias de los perfiles de los pacientes que reciben tratamiento con tigeciclina antes y después de la emisión de las alertas por parte de las agencias reguladoras y tras la implantación de un programa informático para la optimización de los tratamientos con antimicrobianos.

- En el período cero, la evolución temporal de consumo de DDD/100 e-día aumentó de forma significativa. Los pacientes de la cohorte 1 se caracterizaron por ser más graves tanto al ingreso como al iniciar el tratamiento con tigeciclina. Predominó infección nosocomial y por *Bacteroides* spp. El tratamiento fue principalmente empírico. Se curaron más de la mitad de pacientes y la mortalidad fue ligeramente superior que en el resto de cohortes, debido probablemente a que los pacientes presentaban una mayor gravedad y el tratamiento dirigido fue menos habitual.
- En el período uno, el consumo de DDD/100 e-día descendió en el nivel y luego se observó un crecimiento en el consumo, no significativo. El consumo de DDD/100 e-día en general fue menor en todo este período respecto el anterior. Se produjo un brote de *A. baumannii* que motivó el uso de tigeciclina en dosis altas y el uso de colistina de manera concomitante. Se observó una evolución favorable en la mitad de los pacientes y la mortalidad fue menor respecto la cohorte 1.
- En el período dos, se produjo un descenso en el nivel de consumo de DDD/100 e-día, estadísticamente significativo y la tendencia de consumo se mantuvo bastante estable, aunque con un ligero aumento no significativo. La cohorte 3 incluyó una mayor proporción de pacientes quirúrgicos, menos graves y con más casos de alergia documentada a penicilina. A diferencia de las cohortes anteriores, el tratamiento fue más dirigido, observándose un mayor número de cultivos positivos previos a tigeciclina y iniciándose el tratamiento con tigeciclina de manera más

tardía. La tasa de evolución favorable fue menor que en el resto de cohortes, lo que podría explicarse por el aislamiento de MMR de manera más frecuente, como p.ej. enterobacterias BLEE . La mortalidad fue menor que en las cohortes anteriores, probablemente debido al tratamiento más dirigido y a una menor gravedad de los pacientes.

**6.4. Cuarto objetivo:** Valorar la efectividad de tigeciclina y determinar los factores de riesgo de mortalidad.

- Se produjo una evolución favorable en la mitad de los pacientes.
- Tras la realización del análisis multivariante en toda la población, las variables consideradas como factores de riesgo independientes de evolución favorable fueron las siguientes: SAPS II al inicio de tigeciclina menor que 34, ausencia de bacteriemia, ausencia de infección por enterobacterias BLEE o infección por *S. maltophilia*, tratamiento con tigeciclina superior a 7 días, ausencia de uso de antimicrobianos previos a tigeciclina, no persistencia microbiológica y no aparición de flora emergente.
- La mayoría de prescripciones fueron para indicaciones aprobadas por la EMA (IPTB y IIA) y en general, en estas indicaciones se produjo más evolución favorable alcanzando significación estadística.
- Por el contrario, con el uso *off label* en general se produjo más fracaso terapéutico, de manera estadísticamente significativa.
- En casi el 5% de los pacientes se prescribió tigeciclina en dosis más altas de las habituales, lo que produjo mayor fracaso terapéutico, con tendencia a la significación estadística.
- Las únicas variables consideradas como factores de riesgo independientes del uso de tigeciclina a dosis altas fueron: Infección por *S. maltophilia*, infección por *A. baumannii* y tratamiento dirigido.

- En más de la mitad de los pacientes se prescribió tigeciclina de manera concomitante con otros antibióticos, evidenciándose un mayor fracaso terapéutico, con resultados estadísticamente significativos.
  
- Las únicas variables consideradas como factores de riesgo independientes de mortalidad a los 30 días fueron: SAPS II al ingreso >30, SAPS II al iniciar tratamiento con tigeciclina > 30, paciente crítico, infección nosocomial, infección por enterobacterias BLEE o por *S. maltophilia* y persistencia microbiológica. La IPTB se consideró como variable relacionada con la supervivencia a los 30 días o menos.
  
- Las únicas variables consideradas como factores de riesgo independientes de mortalidad cruda a los 60 días fueron: Infección nosocomial, infección por enterobacterias BLEE o por *S. maltophilia*, SAPS II al inicio de tigeciclina > 30 y persistencia microbiológica. La IPTB y ser paciente quirúrgico se consideraron como factores de riesgo independientes de supervivencia a los 60 días o menos.

# 7.BIBLIOGRAFÍA

---





## 7. Bibliografía

1. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001;65(2):232-60 ; second page, table of contents.
2. Duggar BM. Aureomycin; a product of the continuing search for new antibiotics. *Ann N Y Acad Sci.* 1948;51(Art. 2):177-81.
3. Finlay AC, Hobby GL. Terramycin, a new antibiotic. *Science.* 1950;111(2874):85.
4. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1241:17-32.
5. Church RF, Schaub RE, Weiss MJ. Synthesis of 7-dimethylamino-6-demethyl-6-deoxytetracycline (minocycline) via 9-nitro-6-demethyl-6-deoxytetracycline. *J Org Chem.* 1971;36(5):723-5.
6. Levy SB, FitzGerald GB, Maccone AB. Changes in intestinal flora of farm personnel after introduction of a tetracycline-supplemented feed on a farm. *N Engl J Med.* 1976;295(11):583-8.
7. Sum PE, Lee VJ, Testa RT, Hlavka JJ, Ellestad GA, Bloom JD, et al. Glycylcyclines.
  1. A new generation of potent antibacterial agents through modification of 9-aminotetracyclines. *J Med Chem.* 1994;37(1):184-8.
  8. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(3):470-80.
  9. Villano S, Steenbergen J, Loh E. Omadacycline: development of a novel aminomethylcycline antibiotic for treating drug-resistant bacterial infections. *Future Microbiol.* 2016;11:1421-34.
  10. Grossman TH, Starosta AL, Fyfe C, O'Brien W, Rothstein DM, Mikolajka A, et al. Target- and resistance-based mechanistic studies with TP-434, a novel fluorocycline antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2559-64.
  11. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) [acceso 6 de marzo de 2016]. Disponible en:  
<https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [Internet]
12. Gale EF, Folkes JP. The assimilation of amino-acids by bacteria. XV. Actions of antibiotics on nucleic acid and protein synthesis in *Staphylococcus aureus*. *Biochem J.* 1953;53(3):493-8.
13. Connamacher RH, Mandel HG. Binding of tetracycline to the 30S ribosomes and to polyuridylic acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;20:98-103.

14. Moazed D, Noller HF. Interaction of antibiotics with functional sites in 16S ribosomal RNA. *Nature*. 1987;327(6121):389-94.
15. Roberts MC. Tetracycline therapy: update. *Clin Infect Dis*. 2003;36(4):462-7.
16. Dahl EL, Shock JL, Shenai BR, Gut J, DeRisi JL, Rosenthal PJ. Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):3124-31.
17. Chang HR, Comte R, Pechère JC. In vitro and in vivo effects of doxycycline on *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(5):775-80.
18. Edlind TD. Tetracyclines as antiparasitic agents: lipophilic derivatives are highly active against *Giardia lamblia* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(12):2144-5.
19. Debrah AY, Mand S, Marfo-Debrekyei Y, Batsa L, Pfarr K, Buttner M, et al. Macrofilaricidal effect of 4 weeks of treatment with doxycycline on *Wuchereria bancrofti*. *Trop Med Int Health*. 2007;12(12):1433-41.
20. Oliva B, Gordon G, McNicholas P, Ellestad G, Chopra I. Evidence that tetracycline analogs whose primary target is not the bacterial ribosome cause lysis of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(5):913-9.
21. Bahrami F, Morris DL, Pourgholami MH. Tetracyclines: drugs with huge therapeutic potential. *Mini Rev Med Chem*. 2012;12(1):44-52.
22. Roberts MC. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol Rev*. 1996;19(1):1-24.
23. Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylicyclines and tetracycline efflux pump inhibitors. *Drug Resist Updat*. 2002;5(3-4):119-25.
24. Thaker M, Spanogiannopoulos P, Wright GD. The tetracycline resistome. *Cell Mol Life Sci*. 2010;67(3):419-31.
25. Ridenhour MB, Fletcher HM, Mortensen JE, Daneo-Moore L. A novel tetracycline-resistant determinant, tet(U), is encoded on the plasmid pKq10 in *Enterococcus faecium*. *Plasmid*. 1996;35(2):71-80.
26. Caryl JA, Cox G, Trimble S, O'Neill AJ. "tet(U)" is not a tetracycline resistance determinant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3378-9.
27. Guillaume G, Ledent V, Moens W, Collard JM. Phylogeny of efflux-mediated tetracycline resistance genes and related proteins revisited. *Microb Drug Resist*. 2004;10(1):11-26.
28. Paulsen IT, Brown MH, Skurray RA. Proton-dependent multidrug efflux systems. *Microbiol Rev*. 1996;60(4):575-608.

29. Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(12):3675-81.
30. Rasmussen BA, Gluzman Y, Tally FP. Inhibition of protein synthesis occurring on tetracycline-resistant, TetM-protected ribosomes by a novel class of tetracyclines, the glycylicyclines. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38(7):1658-60.
31. Speer BS, Salyers AA. Novel aerobic tetracycline resistance gene that chemically modifies tetracycline. *J Bacteriol.* 1989;171(1):148-53.
32. Yang W, Moore IF, Koteva KP, Bareich DC, Hughes DW, Wright GD. TetX is a flavin-dependent monooxygenase conferring resistance to tetracycline antibiotics. *J Biol Chem.* 2004;279(50):52346-52.
33. Moore IF, Hughes DW, Wright GD. Tigecycline is modified by the flavin-dependent monooxygenase TetX. *Biochemistry.* 2005;44(35):11829-35.
34. Volkers G, Palm GJ, Weiss MS, Wright GD, Hinrichs W. Structural basis for a new tetracycline resistance mechanism relying on the TetX monooxygenase. *FEBS Lett.* 2011;585(7):1061-6.
35. Ross JI, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ. 16S rRNA mutation associated with tetracycline resistance in a gram-positive bacterium. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(7):1702-5.
36. Dailidienė D, Bertoli MT, Miciuleviciene J, Mukhopadhyay AK, Dailide G, Pascasio MA, et al. Emergence of tetracycline resistance in *Helicobacter pylori*: multiple mutational changes in 16S ribosomal DNA and other genetic loci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(12):3940-6.
37. Nonaka L, Connell SR, Taylor DE. 16S rRNA mutations that confer tetracycline resistance in *Helicobacter pylori* decrease drug binding in *Escherichia coli* ribosomes. *J Bacteriol.* 2005;187(11):3708-12.
38. Bergeron J, Ammirati M, Danley D, James L, Norcia M, Retsema J, et al. Glycylicyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(9):2226-8.
39. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. 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(4):738-44.
40. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(6):2065-9.

41. Ruzin A, Visalli MA, Keeney D, Bradford PA. Influence of transcriptional activator RamA on expression of multidrug efflux pump AcrAB and tigecycline susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(3):1017-22.
42. Keeney D, Ruzin A, McAleese F, Murphy E, Bradford PA. MarA-mediated overexpression of the AcrAB efflux pump results in decreased susceptibility to tigecycline in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):46-53.
43. Ruzin A, Keeney D, Bradford PA. AcrAB efflux pump plays a role in decreased susceptibility to tigecycline in *Morganella morganii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):791-3.
44. McAleese F, Petersen P, Ruzin A, Dunman PM, Murphy E, Projan SJ, et al. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(5):1865-71.
45. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):256-65.
46. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
47. Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs*. 1976;11(1):45-54.
48. Steigbigel NH, Reed CW, Finland M. Absorption and excretion of five tetracycline analogues in normal young men. *Am J Med Sci*. 1968;255:296-312.
49. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):518-24.
50. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S114-32.
51. Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA, Bellyou T, Low DE, Hoban DJ. Antimicrobial resistance in respiratory tract *Streptococcus pneumoniae* isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(6):1867-74.
52. Koeth LM, Felmingham D, Jacobs MR, Rossi F. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Sao Paulo, Brazil from 1996 to 2000. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23(4):356-61.

53. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S133-45.
54. Holmberg K, Nord CE, Dornbusch K. Antimicrobial in vitro susceptibility of *actinomyces israelii* and *arachnia propionica*. *Scand J Infect Dis*. 1977;9(1):40-5.
55. Vitas AI, Sánchez RM, Aguado V, García-Jalón I. Antimicrobial susceptibility of *Listeria monocytogenes* isolated from food and clinical cases in Navarra, Spain. *J Food Prot*. 2007;70(10):2402-6.
56. Mohammed MJ, Marston CK, Popovic T, Weyant RS, Tenover FC. Antimicrobial susceptibility testing of *Bacillus anthracis*: comparison of results obtained by using the National Committee for Clinical Laboratory Standards broth microdilution reference and Etest agar gradient diffusion methods. *J Clin Microbiol*. 2002;40(6):1902-7.
57. Hernandez E, Girardet M, Ramisse F, Vidal D, Cavallo JD. Antibiotic susceptibilities of 94 isolates of *Yersinia pestis* to 24 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(6):1029-31.
58. Smith MD, Vinh DX, Nguyen TT, Wain J, Thung D, White NJ. In vitro antimicrobial susceptibilities of strains of *Yersinia pestis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(9):2153-4.
59. Schönberg-Norio D, Hänninen ML, Katila ML, Kaukoranta SS, Koskela M, Eerola E, et al. Activities of telithromycin, erythromycin, fluoroquinolones, and doxycycline against *Campylobacter* strains isolated from Finnish subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(3):1086-8.
60. Ottaviani D, Bacchiocchi I, Masini L, Leoni F, Carraturo A, Giammarioli M, et al. Antimicrobial susceptibility of potentially pathogenic halophilic vibrios isolated from seafood. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18(2):135-40.
61. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. [In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(1):4-9.
62. Jenney AW, Lum G, Fisher DA, Currie BJ. Antibiotic susceptibility of *Burkholderia pseudomallei* from tropical northern Australia and implications for therapy of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(2):109-13.
63. Nicodemo AC, Araujo MR, Ruiz AS, Gales AC. In vitro susceptibility of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates: comparison of disc diffusion, Etest and agar dilution methods. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(4):604-8.

64. Liu CY, Huang YT, Liao CH, Hsueh PR. In vitro activities of tigecycline against clinical isolates of *Aeromonas*, *Vibrio*, and *Salmonella* species in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(7):2677-9.
65. Schaumann R, Ackermann G, Pless B, Claros MC, Goldstein EJ, Rodloff AC. In vitro activities of fourteen antimicrobial agents against obligately anaerobic bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(3):225-32.
66. Baykam N, Esener H, Ergönül O, Eren S, Celikbas AK, Dokuzoguz B. In vitro antimicrobial susceptibility of *Brucella* species. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23(4):405-7.
67. Dörbecker C, Sander A, Oberle K, Schülin-Casonato T. In vitro susceptibility of *Bartonella* species to 17 antimicrobial compounds: comparison of Etest and agar dilution. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(4):784-8.
68. Bebear CM, Renaudin H, Bryskier A, Bebear C. Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human mycoplasmas. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(7):1980-2.
69. Bebear CM, Renaudin H, Charron A, Gruson D, Lefrancois M, Bebear C. In vitro activity of trovafloxacin compared to those of five antimicrobials against mycoplasmas including *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* fluoroquinolone-resistant isolates that have been genetically characterized. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(9):2557-60.
70. Bébéar C, Pereyre S, Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol*. 2011;6(4):423-31.
71. Schülin T, Wennersten CB, Ferraro MJ, Moellering RC, Eliopoulos GM. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(6):1520-3.
72. Critchley IA, Jones ME, Heinze PD, Hubbard D, Engler HD, Evangelista AT, et al. In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(4):214-21.
73. Butaye P, Ducatelle R, De Backer P, Vermeersch H, Remon JP, Haesebrouck F. In vitro activities of doxycycline and enrofloxacin against European *Chlamydia psittaci* strains from turkeys. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(12):2800-1.
74. Samra Z, Rosenberg S, Soffer Y, Dan M. In vitro susceptibility of recent clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* to macrolides and tetracyclines. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;39(3):177-9.

75. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 1:1-14.
76. Norris SJ, Edmondson DG. In vitro culture system to determine MICs and MBCs of antimicrobial agents against *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* (Nichols strain). *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(1):68-74.
77. Raoult D, Roussellier P, Vestris G, Tamalet J. In vitro antibiotic susceptibility of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii*: plaque assay and microplaque colorimetric assay. *J Infect Dis*. 1987;155(5):1059-62.
78. Branger S, Rolain JM, Raoult D. Evaluation of antibiotic susceptibilities of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, and *Anaplasma phagocytophilum* by real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(12):4822-8.
79. Wallace RJ, Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann L, Wilson RW. Comparison of the in vitro activity of the glycylicycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(10):3164-7.
80. Rhomberg PR, Jones RN. In vitro activity of 11 antimicrobial agents, including gatifloxacin and GAR936, tested against clinical isolates of *Mycobacterium marinum*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;42(2):145-7.
81. da Silva Telles MA, Chimara E, Ferrazoli L, Riley LW. *Mycobacterium kansasii*: antibiotic susceptibility and PCR-restriction analysis of clinical isolates. *J Med Microbiol*. 2005;54(Pt 10):975-9.
82. Cercenado E, Marín M, Sánchez-Martínez M, Cuevas O, Martínez-Alarcón J, Bouza E. In vitro activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different *Nocardia* species identified by molecular methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):1102-4.
83. Smilack JD. The tetracyclines. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(7):727-9.
84. Hughes CE, Harris C, Peterson LR, Gerding DN. Enhancement of the in vitro activity of amphotericin B against *Aspergillus* spp. by tetracycline analogs. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;26(6):837-40.
85. Tilles SA, Slatore CG. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(3):221-8.
86. Singer SJ, Piazza-Hepp TD, Girardi LS, Moledina NR. Lupuslike reaction associated with minocycline. *JAMA*. 1997;277(4):295-6.
87. Frost P, Weinstein GD, Gomez EC. Phototoxic potential of minocycline and doxycycline. *Arch Dermatol*. 1972;105(5):681-3.



88. Angeloni VL, Salasche SJ, Ortiz R. Nail, skin, and scleral pigmentation induced by minocycline. *Cutis*. 1987;40(3):229-33.
89. Odell EW, Hodgson RP, Haskell R. Oral presentation of minocycline-induced black bone disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;79(4):459-61.
90. Brearley LJ, Storey E. Tetracycline-induced tooth changes. 2. Prevalence, localization and nature of staining in extracted deciduous teeth. *Med J Aust*. 1968;2(17):714-9.
91. Witkop CJ, Wolf RO. Hypoplasia and intrinsic staining of enamel following tetracycline therapy. *JAMA*. 1963;185:1008-11.
92. Winckler K. Tetracycline ulcers of the oesophagus, Endoscopy, histology and roentgenology in two cases, and review of the literature. *Endoscopy*. 1981;13(6):225-8.
93. Elmore MF, Rogge JD. Tetracycline-induced pancreatitis. *Gastroenterology*. 1981;81(6):1134-6.
94. McGovern PC, Wible M, Korth-Bradley JM, Quintana A. Pancreatitis in tigecycline Phase 3 and 4 clinical studies. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(3):773-8.
95. Lepper MH, Wolfe CK, Zimmerman HJ, Caldwell ER, Spies HW, Dowling HF. Effect of large doses of aureomycin on human liver. *AMA Arch Intern Med*. 1951;88(3):271-83.
96. Whalley PJ, Adams RH, Combes B. Tetracycline toxicity in pregnancy. Liver and pancreatic dysfunction. *JAMA*. 1964;189:357-62.
97. Damjanov I, Arnold R, Faour M. Tetracycline toxicity in a nonpregnancy woman. *JAMA*. 1968;204(10):934.
98. Vial T, Biour M, Descotes J, Trepo C. Antibiotic-associated hepatitis: update from 1990. *Ann Pharmacother*. 1997;31(2):204-20.
99. Shils ME. Renal disease and the metabolic effects of tetracycline. *Ann Intern Med*. 1963;58:389-408.
100. Walters BN, Gubbay SS. Tetracycline and benign intracranial hypertension: report of five cases. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6257):19-20.
101. Lander CM. Minocycline-induced benign intracranial hypertension. *Clin Exp Neurol*. 1989;26:161-7.
102. Lochhead J, Elston JS. Doxycycline induced intracranial hypertension. *BMJ*. 2003;326(7390):641-2.
103. Welling PG, Koch PA, Lau CC, Craig WA. Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1977;11(3):462-9.
104. Leyden JJ. Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride. Effect of food, milk, and iron. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12(2 Pt 1):308-12.

105. Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman R, Björkstén K. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Br Med J*. 1970;4(5734):532-4.
106. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1990;18(3):210-9.
107. Tetracycline and drug-attributed rises in blood urea nitrogen. A report from the Boston Collaborative drug surveillance program. *JAMA*. 1972;220(3):377-9.
108. Kuzucu EY. Methoxyflurane, tetracycline, and renal failure. *JAMA*. 1970;211(7):1162-4.
109. Zimmerman JJ, Raible DG, Harper DM, Matschke K, Speth JL. Evaluation of a potential tigecycline-warfarin drug interaction. *Pharmacotherapy*. 2008;28(7):895-905.
110. Neuvonen PJ, Penttilä O. Interaction between doxycycline and barbiturates. *Br Med J*. 1974;1(5907):535-6.
111. Neuvonen PJ, Penttilä O, Roos M, Tirkkonen J. Effect of long-term alcohol consumption on the half-life of tetracycline and doxycycline in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm*. 1976;14(4):303-7.
112. Penttilä O, Neuvonen PJ, Aho K, Lehtovaara R. Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs. *Br Med J*. 1974;2(5917):470-2.
113. Lepper MH, Dowling HF. Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin; studies including observations on an apparent antagonism between penicillin and aureomycin. *AMA Arch Intern Med*. 1951;88(4):489-94.
114. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299(3):C539-48.
115. Clive AO, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell NA, Jones HE. Cochrane corner: interventions for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*. 2016;71(10):964-6.
116. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*. 2004;64(1):63-88.
117. Sum PE, Sum FW, Projan SJ. Recent developments in tetracycline antibiotics. *Curr Pharm Des*. 1998;4(2):119-32.
118. Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe<sup>2+</sup> cleavage of 16S rRNA. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(4):592-9.
119. Biedenbach DJ, Beach ML, Jones RN. In vitro antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic-resistant gram-positive blood stream infection isolates and strains

- producing extended-spectrum beta-lactamases. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001;40(4):173-7.
120. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylicycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 5:S303-14.
121. Jones RN. Disk diffusion susceptibility test development for the new glycylicycline, GAR-936. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;35(3):249-52.
122. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(4):611-4.
123. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E, Group TcS, et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 5:S341-53.
124. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E, Group TS, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 5:S354-67.
125. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, Jasovich A, Oliva ME, Dukart G, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;61(3):329-38.
126. Dartois N, Castaing N, Gandjini H, Cooper A, Group TS. Tigecycline versus levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia: European experience. *J Chemother.* 2008;20 Suppl 1:28-35.
127. Olson MW, Ruzin A, Feyfant E, Rush TS, O'Connell J, Bradford PA. Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2156-66.
128. Someya Y, Yamaguchi A, Sawai T. A novel glycylicycline, 9-(N,N-dimethylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline, is neither transported nor recognized by the transposon Tn10-encoded metal-tetracycline/H<sup>+</sup> antiporter. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(1):247-9.
129. Sorlózano A, Gutiérrez J, Salmerón A, Luna JD, Martínez-Checa F, Román J, et al. Activity of tigecycline against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Granada, Spain. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28(6):532-6.
130. Dean CR, Visalli MA, Projan SJ, Sum PE, Bradford PA. Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(3):972-8.

131. Visalli MA, Murphy E, Projan SJ, Bradford PA. AcrAB multidrug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline (GAR-936) in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(2):665-9.
132. Sun Y, Cai Y, Liu X, Bai N, Liang B, Wang R. The emergence of clinical resistance to tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(2):110-6.
133. Hirata T, Saito A, Nishino K, Tamura N, Yamaguchi A. Effects of efflux transporter genes on susceptibility of *Escherichia coli* to tigecycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(6):2179-84.
134. Hentschke M, Christner M, Sobottka I, Aepfelbacher M, Rohde H. Combined ramR mutation and presence of a Tn1721-associated tet(A) variant in a clinical isolate of *Salmonella enterica* serovar Hadar resistant to tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):1319-22.
135. Horiyama T, Nikaido E, Yamaguchi A, Nishino K. Roles of *Salmonella* multidrug efflux pumps in tigecycline resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(1):105-10.
136. Bratu S, Landman D, George A, Salvani J, Quale J. Correlation of the expression of *acrB* and the regulatory genes *marA*, *soxS* and *ramA* with antimicrobial resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* endemic to New York City. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(2):278-83.
137. Rosenblum R, Khan E, Gonzalez G, Hasan R, Schneiders T. Genetic regulation of the *ramA* locus and its expression in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(1):39-45.
138. Keeney D, Ruzin A, Bradford PA. RamA, a transcriptional regulator, and AcrAB, an RND-type efflux pump, are associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Enterobacter cloacae*. *Microb Drug Resist*. 2007;13(1):1-6.
139. Hornsey M, Ellington MJ, Doumith M, Scott G, Livermore DM, Woodford N. Emergence of AcrAB-mediated tigecycline resistance in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* during ciprofloxacin treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(5):478-81.
140. Hentschke M, Wolters M, Sobottka I, Rohde H, Aepfelbacher M. ramR mutations in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* with reduced susceptibility to tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2720-3.
141. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(1):128-31.
142. Rumbo C, Gato E, López M, Ruiz de Alegría C, Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, et al. Contribution of efflux pumps, porins, and  $\beta$ -lactamases to multidrug

- resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5247-57.
143. Hornsey M, Ellington MJ, Doumith M, Hudson S, Livermore DM, Woodford N. Tigecycline resistance in *Serratia marcescens* associated with up-regulation of the SdeXY-HasF efflux system also active against ciprofloxacin and ceftiofloxime. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(3):479-82.
144. Bartha NA, Sóki J, Urbán E, Nagy E. Investigation of the prevalence of tetQ, tetX and tetX1 genes in *Bacteroides* strains with elevated tigecycline minimum inhibitory concentrations. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(6):522-5.
145. Grossman TH. Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(4):a025387.
146. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51; quiz 59.
147. 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(1):220-9.
148. Giamarellou H, Poulakou G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011;7(11):1459-70.
149. Ficha técnica Tygacil® ) [acceso 6 de marzo de 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do> [Internet]
150. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 5:S333-40.
151. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1221-9.
152. Burkhardt O, Rauch K, Kaefer V, Hadem J, Kielstein JT, Welte T. Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):101-2.
153. Hoffmann M, DeMaio W, Jordan RA, Talaat R, Harper D, Speth J, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [14C]tigecycline, a first-in-class glycylicycline antibiotic, after intravenous infusion to healthy male subjects. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(9):1543-53.
154. Cantón R, Salavert M. Tygacil®, tigeciclina IV: monografía de producto.
155. Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs*. 2005;65(18):2623-35; discussion 36-7.

156. Purdy J, Jouve S, Yan JL, Balter I, Dartois N, Cooper CA, et al. Pharmacokinetics and safety profile of tigecycline in children aged 8 to 11 years with selected serious infections: a multicenter, open-label, ascending-dose study. *Clin Ther*. 2012;34(2):496-507.e1.
157. Muralidharan G, Fruncillo RJ, Micalizzi M, Raible DG, Troy SM. Effects of age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1656-9.
158. Barbour A, Scaglione F, Derendorf H. Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(5):431-8.
159. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline—a new glycolcycline antimicrobial agent. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;52(3):165-71.
160. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ, Group TEaSTTP. 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(3):215-27.
161. Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;52(3):181-6.
162. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Stevens TM, Dowzicky MJ, Wu DH, et al. In vitro evaluation of tigecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001 to 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;51(4):291-5.
163. Papaparaskevas J, Tzouvelekis LS, Tsakris A, Pittaras TE, Legakis NJ, Group HTS. In vitro activity of tigecycline against 2423 clinical isolates and comparison of the available interpretation breakpoints. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(2):187-94.
164. EUCAST [acceso 8 de marzo de 2016]. Disponible en: [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/) [Internet]
165. Committee ECoASTES. EUCAST technical note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(11):1147-9.
166. Rodloff AC, Dowzicky MJ. Antimicrobial Susceptibility among European Gram-Negative and Gram-Positive Isolates Collected as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (2004-2014). *Chemotherapy*. 2016;62(1):1-11.
167. Marco F, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in Spain, 2004-2014. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016;6:50-6.

168. Fritsche TR, Strabala PA, Sader HS, Dowzicky MJ, Jones RN. Activity of tigecycline tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including tetracycline-resistant isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52(3):209-13.
169. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Potency and spectrum of tigecycline tested against an international collection of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections (2000-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;52(3):195-201.
170. Borbone S, Lupo A, Mezzatesta ML, Campanile F, Santagati M, Stefani S. Evaluation of the in vitro activity of tigecycline against multiresistant Gram-positive cocci containing tetracycline resistance determinants. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(3):209-15.
171. Aznar J, Lepe JA, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *E. faecalis* and *E. faecium* from France, Germany, Italy, Spain and the UK (T.E.S.T. Surveillance Study, 2004-2009). *J Chemother.* 2012;24(2):74-80.
172. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(3):333-6.
173. Hoellman DB, Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antipneumococcal activities of GAR-936 (a new glycylicycline) compared to those of nine other agents against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(4):1085-8.
174. Low DE, Kreiswirth BN, Weiss K, Willey BM. Activity of GAR-936 and other antimicrobial agents against North American isolates of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;20(3):220-2.
175. Goff DA, Dowzicky MJ. Prevalence and regional variation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glycylicycline antimicrobial. *J Med Microbiol.* 2007;56(Pt 9):1189-93.
176. Mendes RE, Sader HS, Deshpande L, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline against community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates recovered from North American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60(4):433-6.
177. Namdari H, Tan TY, Dowzicky MJ. Activity of tigecycline and comparators against skin and skin structure pathogens: global results of the Tigecycline evaluation and surveillance trial, 2004-2009. *Int J Infect Dis.* 2012;16(1):e60-6.
178. Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, Bochan M, Fichev G, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant

- enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62 Suppl 1:i17-28.
179. Puzniak LA, Quintana A, Wible M, Babinchak T, McGovern PC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection epidemiology and clinical response from tigecycline soft tissue infection trials. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(2):261-5.
180. Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Activities of the glycolcycline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(1):400-4.
181. Fritsche TR, Kirby JT, Jones RN. In vitro activity of tigecycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and gram-positive cutaneous infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;49(3):201-9.
182. Dizbay M, Kilic S, Hizel K, Arman D. Tigecycline: its potential for treatment of brucellosis. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(5):432-4.
183. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibilities of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2735-7.
184. Insa R, Cercenado E, Goyanes MJ, Morente A, Bouza E. In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(3):583-5.
185. Conde-Estévez D, Grau S, Alvarez-Lerma F. [*Stenotrophomonas maltophilia* and tigecycline in clinical practice]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(3):170-1.
186. Katsiari M, Ntorlis K, Nteves I, Roussou Z, Platsouka ED, Maguina A. Characteristics of superinfections during treatment with tigecycline. *J Chemother.* 2016;28(2):110-5.
187. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3126.
188. Pournaras S, Koumaki V, Gennimata V, Kouskouni E, Tsakris A. In Vitro Activity of Tigecycline Against *Acinetobacter baumannii*: Global Epidemiology and Resistance Mechanisms. *Adv Exp Med Biol.* 2016;897:1-14.
189. Ni W, Han Y, Zhao J, Wei C, Cui J, Wang R, et al. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(2):107-16.



190. Nagy E, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators against a European compilation of anaerobes collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Scand J Infect Dis*. 2010;42(1):33-8.
191. Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer R, Snyderman DR. In vitro activities of tigecycline against the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(3):1034-6.
192. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. [Infections caused by *Clostridium difficile*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):254-63.
193. Di Bella S, Nisii C, Petrosillo N. Is tigecycline a suitable option for *Clostridium difficile* infection? Evidence from the literature. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(1):8-12.
194. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-55.
195. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Diseases ESoCMal. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 2:1-26.
196. Hawser SP. Activity of tigecycline against recent European clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(1):97-8.
197. Nord CE, Sillerström E, Wahlund E. Effect of tigecycline on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(10):3375-80.
198. Baines SD, Saxton K, Freeman J, Wilcox MH. Tigecycline does not induce proliferation or cytotoxin production by epidemic *Clostridium difficile* strains in a human gut model. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(5):1062-5.
199. Bassis CM, Theriot CM, Young VB. Alteration of the murine gastrointestinal microbiota by tigecycline leads to increased susceptibility to *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2767-74.
200. Aldape MJ, Heeney DD, Bryant AE, Stevens DL. Tigecycline suppresses toxin A and B production and sporulation in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):153-9.
201. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1732-5.
202. Kopterides P, Papageorgiou C, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Tsangaris I, Dimopoulou I, et al. Failure of tigecycline to treat severe *Clostridium difficile* infection. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(4):755-8.

203. Lu CL, Liu CY, Liao CH, Huang YT, Wang HP, Hsueh PR. Severe and refractory *Clostridium difficile* infection successfully treated with tigecycline and metronidazole. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):311-2.
204. Cheong EY, Gottlieb T. Intravenous tigecycline in the treatment of severe recurrent *Clostridium difficile* colitis. *Med J Aust*. 2011;194(7):374-5.
205. El-Herte RI, Baban TA, Kanj SS. Recurrent refractory *Clostridium difficile* colitis treated successfully with rifaximin and tigecycline: a case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(3):228-30.
206. Lao D, Chiang T, Gomez E. Refractory *Clostridium difficile* Infection Successfully Treated with Tigecycline, Rifaximin, and Vancomycin. *Case Rep Med*. 2012;2012:702910.
207. Bossé D, Lemire C, Ruel J, Cantin AM, Ménard F, Valiquette L. Severe anaphylaxis caused by orally administered vancomycin to a patient with *Clostridium difficile* infection. *Infection*. 2013;41(2):579-82.
208. Britt NS, Steed ME, Potter EM, Clough LA. Tigecycline for the Treatment of Severe and Severe Complicated *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Ther*. 2014;3(2):321-31.
209. Thomas A, Khan F, Uddin N, Wallace MR. Tigecycline for severe *Clostridium difficile* infection. *Int J Infect Dis*. 2014;26:171-2.
210. Fantin F, Manica A, Soldani F, Bissoli L, Zivelonghi A, Zamboni M. Use of tigecycline in elderly patients for *Clostridium difficile* infection. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(2):230-1.
211. Metan G, Türe Z, Kaynar L, Berk E, Gürsoy Ş, Alp E, et al. Tigecycline for the treatment of *Clostridium difficile* infection refractory to metronidazole in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Chemother*. 2015;27(6):354-7.
212. Knafl D, Winhofer Y, Lötsch F, Weisshaar S, Steininger C, Burgmann H, et al. Tigecycline as last resort in severe refractory *Clostridium difficile* infection: a case report. *J Hosp Infect*. 2016;92(3):296-8.
213. Roblin PM, Hammerschlag MR. In vitro activity of GAR-936 against *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(1):61-3.
214. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalbopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(9):2604-8.
215. Edelstein PH, Weiss WJ, Edelstein MA. Activities of tigecycline (GAR-936) against *Legionella pneumophila* in vitro and in guinea pigs with *L. pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(2):533-40.

216. Fernández-Roblas R, Martín-de-Hijas NZ, Fernández-Martínez AI, García-Almeida D, Gadea I, Esteban J. In vitro activities of tigecycline and 10 other antimicrobials against nonpigmented rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(11):4184-6.
217. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079-81.
218. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12.
219. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6344-7.
220. Giménez MJ, García-Rey C, Barberán J, Aguilar L. [Clinical experience with tigecycline in the treatment of nosocomial infections caused by isolates exhibiting prevalent resistance mechanisms]. *Rev Esp Quimioter.* 2009;22(1):48-56.
221. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) [acceso 10 de abril de 2017]. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial\\_resistance/pages/index.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/pages/index.aspx) [Internet]
222. OMS Comunicados de prensa [acceso 10 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/> [Internet]
223. Rodríguez-Baño J, Pascual A. [Multiresistant bacteria, nosocomially or community acquired?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22(9):505-6.
224. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol.* 2004;42(3):1089-94.
225. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 1984;158(2):513-6.
226. Utsui Y, Yokota T. Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin- and cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28(3):397-403.
227. Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome mec, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1549-55.

228. Kaatz GW, Seo SM. Mechanisms of fluoroquinolone resistance in genetically related strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(12):2733-7.
229. Ng EY, Trucksis M, Hooper DC. Quinolone resistance mediated by *norA*: physiologic characterization and relationship to *flqB*, a quinolone resistance locus on the *Staphylococcus aureus* chromosome. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(6):1345-55.
230. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(1):135-6.
231. Hiramatsu K, Katayama Y, Matsuo M, Sasaki T, Morimoto Y, Sekiguchi A, et al. Multi-drug-resistant *Staphylococcus aureus* and future chemotherapy. *J Infect Chemother*. 2014;20(10):593-601.
232. Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Eliopoulos GM, Moellering RC, Ferraro MJ, et al. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: characterization and stability of resistant phenotype. *J Infect Dis*. 2002;186(11):1603-7.
233. Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, Lauderdale DS, Gaskin RE, Boyle-Vavra S, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk. *JAMA*. 1998;279(8):593-8.
234. Murray BE. The life and times of the *Enterococcus*. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3(1):46-65.
235. Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, Sahn DF. In vivo development of teicoplanin resistance in a *VanB* *Enterococcus faecium* isolate. *J Infect Dis*. 1993;167(5):1224-7.
236. Kauffman CA. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51 Suppl 3:iii23-30.
237. El-Khoury J, Fishman JA. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in solid organ transplant recipients: report of a multicenter compassionate-use trial. *Transpl Infect Dis*. 2003;5(3):121-5.
238. Goff DA, Sierawski SJ. Clinical experience of quinupristin-dalfopristin for the treatment of antimicrobial-resistant gram-positive infections. *Pharmacotherapy*. 2002;22(6):748-58.
239. Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(3):283-8.

240. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(6):1211-33.
241. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-86.
242. Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs.* 2005;65(15):2151-78.
243. Nathwani D. Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25(3):185-92.
244. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(1):1-11.
245. Odeh R, Kelkar S, Hujer AM, Bonomo RA, Schreckenberger PC, Quinn JP. Broad resistance due to plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis.* 2002;35(2):140-5.
246. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1170-5.
247. Poole K, Srikumar R. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. *Curr Top Med Chem.* 2001;1(1):59-71.
248. Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(10):1675-85.
249. Pachón-Ibáñez ME, Jiménez-Mejías ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachón J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(11):4479-81.
250. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):45-55.
251. Gordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(4):775-80.
252. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):567-70.

253. Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, Sun HY, Wang JT, Chen YC, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:102.
254. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(9):1211-20.
255. Bradford PA, Petersen PJ, Young M, Jones CH, Tischler M, O'Connell J. Tigecycline MIC testing by broth dilution requires use of fresh medium or addition of the biocatalytic oxygen-reducing reagent oxyrase to standardize the test method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3903-9.
256. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J Hosp Infect*. 2004;57(1):1-7.
257. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S104-13.
258. Mayne D, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators against organisms associated with intra-abdominal infections collected as part of TEST (2004-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74(2):151-7.
259. Tärnberg M, Nilsson LE, Dowzicky MJ. Antimicrobial activity against a global collection of skin and skin structure pathogens: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.), 2010-2014. *Int J Infect Dis*. 2016;49:141-8.
260. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Kastoris AC, Mavromanolakis E, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):240-3.
261. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomicin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(5):415-9.
262. Woodford N, Hill RL, Livermore DM. In vitro activity of tigecycline against carbapenem-susceptible and -resistant isolates of *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):582-3.

263. Naesens R, Ursi JP, Van Schaeren J, Jeurissen A. In vitro activity of tigecycline against multidrug-resistant Enterobacteriaceae isolates from a Belgian hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(4):381-4.
264. Sekowska A, Gospodarek E. Susceptibility of *Klebsiella* spp. to tigecycline and other selected antibiotics. *Med Sci Monit*. 2010;16(6):BR193-6.
265. Berçot B, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. In vitro evaluation of antibiotic synergy for NDM-1-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(10):2295-7.
266. Vázquez MF, Romero ED, García MI, Rodríguez JA, Bellido JL. Comparative in vitro activity of tigecycline against enterobacteria producing two or more extended-spectrum beta-lactamases. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(6):541-3.
267. Heizmann WR, Löschmann PA, Eckmann C, von Eiff C, Bodmann KF, Petrik C. Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria. *Infection*. 2015;43(1):37-43.
268. Petersen PJ, Labthavikul P, Jones CH, Bradford PA. In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(3):573-6.
269. Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Entenza JM. In vitro activities of tigecycline combined with other antimicrobials against multiresistant gram-positive and gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(2):371-4.
270. Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(1):8.e1-9.
271. Pournaras S, Vrioni G, Neou E, Dendrinou J, Dimitroulia E, Poulou A, et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(3):244-7.
272. Silvestri C, Cirioni O, Arzeni D, Ghiselli R, Simonetti O, Orlando F, et al. In vitro activity and in vivo efficacy of tigecycline alone and in combination with daptomycin and rifampin against Gram-positive cocci isolated from surgical wound infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1759-64.
273. Betts JW, Phee LM, Hornsey M, Woodford N, Wareham DW. In vitro and in vivo activities of tigecycline-colistin combination therapies against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3541-6.
274. Breedts J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, 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(11):4658-66.
275. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, Campos ME, 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(5):251-61.
276. Teras J, Gardovskis J, Vaasna T, Kupcs U, Pupelis G, Dukart G, et al. Overview of tigecycline efficacy and safety in the treatment of complicated skin and skin structure infections - a European perspective. *J Chemother.* 2008;20 Suppl 1:20-7.
277. Matthews P, Alpert M, Rahav G, Rill D, Zito E, Gardiner D, et al. A randomized trial of tigecycline versus ampicillin-sulbactam or amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *BMC Infect Dis.* 2012;12:297.
278. Lauf L, Ozsvár Z, Mitha I, Regöly-Mérei J, Embil JM, Cooper A, et al. Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4):469-80.
279. O'Riordan W, Mehra P, Manos P, Kingsley J, Lawrence L, Cammarata S. A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections. *Int J Infect Dis.* 2015;30:67-73.
280. Barberán J, Salso S, Alhambra A. [Tigecycline: 10 years of history and still in full force]. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28(2):61-78.
281. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis.* 2005;5:88.
282. Chen Z, Wu J, Zhang Y, Wei J, Leng X, Bi J, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy vs. imipenem/cilastatin in Chinese patients with complicated intra-abdominal infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2010;10:217.
283. Towfigh S, Pasternak J, Poirier A, Leister H, Babinchak T. A multicentre, open-label, randomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intra-abdominal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(8):1274-81.
284. Qvist N, Warren B, Leister-Tebbe H, Zito ET, Pedersen R, McGovern PC, et al. Efficacy of tigecycline versus ceftriaxone plus metronidazole for the treatment of complicated intra-abdominal infections: results from a randomized, controlled trial. *Surg Infect (Larchmt).* 2012;13(2):102-9.



285. Tanaseanu C, Milutinovic S, Calistru PI, Strausz J, Zolubas M, Chernyak V, et al. Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2009;9:44.
286. Bergallo C, Jasovich A, Teglia O, Oliva ME, Lentnek A, de Wouters L, et al. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in treatment of community-acquired pneumonia: results from a double-blind randomized phase 3 comparison study with levofloxacin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63(1):52-61.
287. Ramirez JA, Cooper AC, Wiemken T, Gardiner D, Babinchak T, Group S. Switch therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: tigecycline vs. levofloxacin. *BMC Infect Dis*. 2012;12:159.
288. Munoz-Price LS, Lolans K, Quinn JP. Four cases of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections treated with tigecycline. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(11-12):1081-4.
289. Saner FH, Heuer M, Rath PM, Gensicke J, Radtke A, Drühe N, et al. Successful salvage therapy with tigecycline after linezolid failure in a liver transplant recipient with MRSA pneumonia. *Liver Transpl*. 2006;12(11):1689-92.
290. Swoboda S, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Hainer C, Nguyen TH, Knaebel HP, et al. [Septic shock due to vancomycin-resistant enterococci infection. Tigecycline monotherapy]. *Anaesthesist*. 2007;56(2):169-74.
291. Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med*. 2007;2(5):343-4.
292. Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, Mangino JE. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy*. 2007;27(7):980-7.
293. Curcio D, Fernández F, Duret F. [Initial use of tigecycline in Argentina]. *Rev Chilena Infectol*. 2007;24(6):497-9.
294. Daly MW, Riddle DJ, Ledebner NA, Dunne WM, Ritchie DJ. Tigecycline for treatment of pneumonia and empyema caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy*. 2007;27(7):1052-7.
295. Cunha BA. Once-daily tigecycline therapy of multidrug-resistant and non-multidrug-resistant gram-negative bacteremias. *J Chemother*. 2007;19(2):232-3.
296. Cunha BA, McDermott B, Nausheen S. Single daily high-dose tigecycline therapy of a multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter aerogenes* nosocomial urinary tract infection. *J Chemother*. 2007;19(6):753-4.
297. Cobo J, Morosini MI, Pintado V, Tato M, Samaranch N, Baquero F, et al. Use of tigecycline for the treatment of prolonged bacteremia due to a multiresistant VIM-1 and

- SHV-12 beta--lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clone. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60(3):319-22.
298. Khanna N, Inkster T. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* hepatic abscess treated with tigecycline. *J Clin Pathol.* 2008;61(8):967-8.
299. Krueger WA, Kempf VA, Peiffer M, Nagele U, Unertl KE, Schroeder TH. Treatment with tigecycline of recurrent urosepsis caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2008;46(2):817-20.
300. Swoboda S, Ober M, Hainer C, Lichtenstern C, Seiler C, Wendt C, et al. Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(3):729-33.
301. Evagelopoulou P, Myrianthefs P, Markogiannakis A, Baltopoulos G, Tsakris A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* mediastinitis safely and effectively treated with prolonged administration of tigecycline. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1932-3.
302. Gallagher JC, Rouse HM. Tigecycline for the treatment of *Acinetobacter* infections: a case series. *Ann Pharmacother.* 2008;42(9):1188-94.
303. Sopirala MM, Pope-Harman A, Nunley DR, Moffatt-Bruce S, Ross P, Martin SI. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(7):804-7.
304. Curcio D, Fernández F, Vergara J, Vazquez W, Luna CM. Late onset ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: experience with tigecycline. *J Chemother.* 2009;21(1):58-62.
305. Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, Kompoti M, Katsiari M, Mainas E, et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *J Infect.* 2009;58(4):273-84.
306. Jamal W, Salama M, Dehrab N, Al Hashem G, Shahin M, Rotimi VO. Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2009;72(3):234-42.
307. Curiel, Balsera, E. Experience with tigecycline in the treatment of multiresistant germs in the ICU. 2010.
308. Metan G, Alp E, Yildiz O, Percin D, Aygen B, Sumerkan B. Clinical experience with tigecycline in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *J Chemother.* 2010;22(2):110-4.
309. García-Cabrera E, Jiménez-Mejías ME, Gil Navarro MV, Gómez-Gómez MJ, Ortiz-Leyba C, Cordero E, et al. Superinfection during treatment of nosocomial infections with tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(7):867-71.

310. Bassetti M, Nicolini L, Repetto E, Righi E, Del Bono V, Viscoli C. Tigecycline use in serious nosocomial infections: a drug use evaluation. *BMC Infect Dis.* 2010;10:287.
311. Curcio D, Vargas SW, Ugarte Ubierno S, Varón F, Rojas Suarez J, Paz Chávez C, et al. Tigecycline treatment of critically ill patients: the LatinUser experience. *Curr Clin Pharmacol.* 2011;6(1):18-25.
312. Kuo SC, Wang FD, Fung CP, Chen LY, Chen SJ, Chiang MC, et al. Clinical experience with tigecycline as treatment for serious infections in elderly and critically ill patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(1):45-51.
313. Guner R, Hasanoglu I, Keske S, Kalem AK, Tasyaran MA. Outcomes in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and treated with tigecycline alone or in combination therapy. *Infection.* 2011;39(6):515-8.
314. Shin JA, Chang YS, Kim HJ, Kim SK, Chang J, Ahn CM, et al. Clinical outcomes of tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Yonsei Med J.* 2012;53(5):974-84.
315. Alvarez-Lerma F, Blanco L, Rodríguez JA, Grau S, Conde-Estévez D, Luque S. [Differences in the use of tigecycline between ICU patients and non-ICU patients]. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23(2):63-71.
316. Eckmann C, Heizmann WR, Leitner E, von Eiff C, Bodmann KF. Prospective, non-interventional, multi-centre trial of tigecycline in the treatment of severely ill patients with complicated infections: new insights into clinical results and treatment practice. *Chemotherapy.* 2011;57(4):275-84.
317. Maseda E, Denis SE, Riquelme A, Gilsanz F. Use of tigecycline in critically ill patients with serious nosocomial intra-abdominal infections. *Rev Esp Quimioter.* 2013;26(1):56-63.
318. Montravers P, Dupont H, Bedos JP, Bret P, Group T. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):988-97.
319. Bodmann KF, Heizmann WR, von Eiff C, Petrik C, Löschmann PA, Eckmann C. Therapy of 1,025 severely ill patients with complicated infections in a German multicenter study: safety profile and efficacy of tigecycline in different treatment modalities. *Chemotherapy.* 2012;58(4):282-94.
320. Avkan-Oguz V, Yapar N, Alp-Cavus S, Demir Onder K, Aktas E, Gulay Z, et al. Clinical and microbiological efficacy of tigecycline for complicated skin-soft-tissue and intra-abdominal infections in a Turkish university hospital. *Int J Clin Pract.* 2013;67(6):505-11.

321. Bassetti M, Eckmann C, Bodmann KF, Dupont H, Heizmann WR, Montravers P, et al. Prescription behaviours for tigecycline in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68 Suppl 2:ii5-14.
322. Montravers P, Bassetti M, Dupont H, Eckmann C, Heizmann WR, Guirao X, et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68 Suppl 2:ii15-24.
323. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sánchez García M, et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68 Suppl 2:ii25-35.
324. Kim NH, Hwang JH, Song KH, Choe PG, Kim ES, Park SW, et al. Tigecycline in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: susceptibility and clinical outcome. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(4):315-9.
325. Wu MT, Chen HY, Ou TY, Kuo LN, Cheng KJ, Lee WS. Clinical evaluation of tigecycline in the treatment of nosocomial infection in a hospital in Taiwan. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(12):1030-6.
326. Liou BH, Lee YT, Kuo SC, Liu PY, Fung CP. Efficacy of tigecycline for secondary *Acinetobacter* bacteremia and factors associated with treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3637-40.
327. Wu X, Zhu Y, Chen Q, Gong L, Lin J, Lv D, et al. Tigecycline Therapy for Nosocomial Pneumonia due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients Who Received Inappropriate Initial Antibiotic Treatment: A Retrospective Case Study. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8395268.
328. Torres G, Paredes M, Hernández A, García C, Sánchez Bueno F, Canteras M, et al. [Epidemiology and risk factors of patients with intra-abdominal postsurgical infection treated with tigecycline: a cohort study]. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(1):28-33.
329. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006;185(10):544-8.
330. Curcio D, Fernández F, Cané A, Barcelona L, Stamboulia D. Indications of a new antibiotic in clinical practice: results of the tigecycline initial use registry. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(3):198-201.
331. Horscht JJ, Zimmermann JB, Weigand MA, Bruckner T, Martin EO, Hoppe-Tichy T, et al. Comparative study of prescribing patterns of tigecycline for trial patients versus non-trial patients. *In Vivo.* 2014;28(4):589-94.

332. Curcio D. Off-label use of antibiotics in hospitalized patients: focus on tigecycline. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(6):1344-6.
333. Curcio D. Off-label use of antibiotics in intensive care unit: the multidrug-resistant pathogens challenge. *J Crit Care.* 2011;26(1):95-6.
334. Conde-Estévez D, Grau S, Horcajada JP, Luque S. Off-label prescription of tigecycline: clinical and microbiological characteristics and outcomes. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(5):471-2.
335. Curcio D, Castagnino J, Vazquez W, Vergara G, Curiale A, (LatinVAP) LATURfVAP. Tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia: experience from the Latin American Tigecycline Use Registry. *Infez Med.* 2010;18(1):27-34.
336. Garnacho-Montero J, Ferrándiz-Millón C. High dose of tigecycline for extremely resistant Gram-negative pneumonia: yes, we can. *Crit Care.* 2014;18(3):157.
337. Xu L, Wang YL, Du S, Chen L, Long LH, Wu Y. Efficacy and Safety of Tigecycline for Patients with Hospital-Acquired Pneumonia. *Chemotherapy.* 2016;61(6):323-30.
338. Aslam S, Trautner BW, Ramanathan V, Darouiche RO. Pilot trial of N-acetylcysteine and tigecycline as a catheter-lock solution for treatment of hemodialysis catheter-associated bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(9):894-7.
339. Bustos C, Yuste JR, Del Pozo JL. A highly concentrated tigecycline lock solution ensures in vivo activity against staphylococcal catheter-related infections. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):278-9.
340. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care.* 2014;18(3):R90.
341. Chemaly RF, Hanmod SS, Jiang Y, Rathod DB, Mulanovich V, Adachi JA, et al. Tigecycline use in cancer patients with serious infections: a report on 110 cases from a single institution. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(4):211-20.
342. Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E, Volakli E, Diamanti E, Kolioukas D, et al. Use of Tigecycline in Pediatric Patients With Infections Predominantly Due to Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016.
343. Brust K, Evans A, Plemmons R. Tigecycline in treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacillus urinary tract infections: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(10):2606-10.
344. Seyman D, Berk H, Sepin-Ozen N, Kızılates F, Turk CC, Buyuktuna SA, et al. Successful use of tigecycline for treatment of culture-negative pyogenic vertebral osteomyelitis. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(11):783-8.

345. Griffin AT, Harting JA, Christensen DM. Tigecycline in the management of osteomyelitis: a case series from the bone and joint infection (BAJIO) database. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;77(3):273-7.
346. Polidori M, Nuccorini A, Tascini C, Gemignani G, Iapoce R, Leonildi A, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) bacteremia in infective endocarditis successfully treated with combination daptomycin and tigecycline. *J Chemother.* 2011;23(4):240-1.
347. Schutt AC, Bohm NM. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis treated with combination tigecycline and high-dose daptomycin. *Ann Pharmacother.* 2009;43(12):2108-12.
348. Gardiner D, Dukart G, Cooper A, Babinchak T. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteremia: pooled results from 8 phase III clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):229-38.
349. Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, Triarides NA, Tansarli GS. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(1):1-7.
350. Larson KC, Belliveau PP, Spooner LM. Tigecycline for the treatment of severe *Clostridium difficile* infection. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):1005-10.
351. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68(2):140-51.
352. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1756-62.
353. Vasilev K, Reshedko G, Orasan R, Sanchez M, Teras J, Babinchak T, et al. A Phase 3, open-label, non-comparative study of tigecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including *Enterobacter* species, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62 Suppl 1:i29-40.
354. Szczuka E, Kaznowski A. Antimicrobial activity of tigecycline alone or in combination with rifampin against *Staphylococcus epidermidis* in biofilm. *Folia Microbiol (Praha).* 2014;59(4):283-8.
355. Szczuka E, Grabska K, Kaznowski A. In Vitro Activity of Rifampicin Combined with Daptomycin or Tigecycline on *Staphylococcus haemolyticus* Biofilms. *Curr Microbiol.* 2015;71(2):184-9.

356. Cai Y, Wang R, Liang B, Bai N, Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):1162-72.
357. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(11):834-44.
358. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis.* 2012;54(12):1699-709.
359. Di Carlo P, Gulotta G, Casuccio A, Pantuso G, Raineri M, Farulla CA, et al. KPC - 3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone infection in postoperative abdominal surgery patients in an intensive care setting: analysis of a case series of 30 patients. *BMC Anesthesiol.* 2013;13(1):13.
360. Maseda E, Suárez-de-la-Rica A, Anillo V, Salgado P, Tamayo E, García-Bernedo CA, et al. A practice-based observational study identifying factors associated with the use of high-dose tigecycline in the treatment of secondary peritonitis in severely ill patients. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28(1):47-53.
361. Dan JM, Mendler MH, Hemming AW, Aslam S. High-dose tigecycline and colistin for successful treatment of disseminated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in a liver transplant recipient. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.
362. Brust K, Evans A, Plemmons R. Favourable outcome in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae urinary tract infection with high-dose tigecycline. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(10):2875-6.
363. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2013;56(5):697-700.
364. Humphries RM, Kelesidis T, Dien Bard J, Ward KW, Bhattacharya D, Lewinski MA. Successful treatment of pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia and bacteraemia with a combination of high-dose tigecycline and colistin. *J Med Microbiol.* 2010;59(Pt 11):1383-6.
365. Moland ES, Craft DW, Hong SG, Kim SY, Hachmeister L, Sayed SD, et al. In vitro activity of tigecycline against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and selection of tigecycline-amikacin synergy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(8):2940-2.
366. Scheetz MH, Qi C, Warren JR, Postelnick MJ, Zembower T, Obias A, et al. In vitro activities of various antimicrobials alone and in combination with tigecycline against

- carbapenem-intermediate or -resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(5):1621-6.
367. Sands M, McCarter Y, Sanchez W. Synergy testing of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* against tigecycline and polymyxin using an E-test methodology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(7):521-2.
368. Cai Y, Bai N, Liu X, Liang B, Wang J, Wang R. Tigecycline: Alone or in combination? *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(7):491-502.
369. Ozbek B, Otük G. In vitro activities of tigecycline alone and in combination with colistin sulfate or sulbactam against carbapenem-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from Intensive Care Units. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(2):191-2.
370. Peck KR, Kim MJ, Choi JY, Kim HS, Kang CI, Cho YK, et al. In vitro time-kill studies of antimicrobial agents against blood isolates of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, including colistin- or tigecycline-resistant isolates. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 3):353-60.
371. Dizbay M, Tozlu DK, Cirak MY, Isik Y, Ozdemir K, Arman D. In vitro synergistic activity of tigecycline and colistin against XDR-*Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot (Tokyo)*. 2010;63(2):51-3.
372. Gaibani P, Lombardo D, Lewis RE, Mercuri M, Bonora S, Landini MP, et al. In vitro activity and post-antibiotic effects of colistin in combination with other antimicrobials against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1856-65.
373. Ku YH, Lee MF, Chuang YC, Chen CC, Yu WL. In vitro activity of colistin sulfate against Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(6):699-702.
374. Betts JW, Phee LM, Woodford N, Wareham DW. Activity of colistin in combination with tigecycline or rifampicin against multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(9):1565-72.
375. Dong X, Chen F, Zhang Y, Liu H, Liu Y, Ma L. In vitro activities of rifampin, colistin, sulbactam and tigecycline tested alone and in combination against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):677-80.
376. Aliskan H, Can F, Demirbilek M, Colakoglu S, Kilic S, Arslan H. Determining in vitro synergistic activities of tigecycline with several other antibiotics against *Brucella melitensis* using checkerboard and time-kill assays. *J Chemother*. 2009;21(1):24-30.
377. Yim H, Woo H, Song W, Park MJ, Kim HS, Lee KM, et al. Time-kill synergy tests of tigecycline combined with imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against clinical isolates of



- multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Ann Clin Lab Sci*. 2011;41(1):39-43.
378. Mercier RC, Kennedy C, Meadows C. Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) against *Enterococcus faecium* and *Staphylococcus aureus* used alone and in combination. *Pharmacotherapy*. 2002;22(12):1517-23.
379. Sheng WH, Wang JT, Li SY, Lin YC, Cheng A, Chen YC, et al. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities and synergistic activities of antimicrobial combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter* species: *Acinetobacter baumannii* versus *Acinetobacter* genospecies 3 and 13TU. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70(3):380-6.
380. Principe L, Capone A, Mazzarelli A, D'Arezzo S, Bordi E, Di Caro A, et al. In vitro activity of doripenem in combination with various antimicrobials against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: possible options for the treatment of complicated infection. *Microb Drug Resist*. 2013;19(5):407-14.
381. Wiskirchen DE, Koomanachai P, Nicasio AM, Nicolau DP, Kuti JL. In vitro pharmacodynamics of simulated pulmonary exposures of tigecycline alone and in combination against *Klebsiella pneumoniae* isolates producing a KPC carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(4):1420-7.
382. Huang CW, Chen JH, Hu ST, Huang WC, Lee YC, Huang CC, et al. Synergistic activities of tigecycline with clarithromycin or amikacin against rapidly growing mycobacteria in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(3):218-23.
383. Hagihara M, Housman ST, Nicolau DP, Kuti JL. In vitro pharmacodynamics of polymyxin B and tigecycline alone and in combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):874-9.
384. Elemam A, Rahimian J, Doymaz M. In vitro evaluation of antibiotic synergy for polymyxin B-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3558-62.
385. Evren E, Azap OK, Çolakoğlu Ş, Arslan H. In vitro activity of fosfomicin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):335-8.
386. Liu B, Bai Y, Liu Y, Di X, Zhang X, Wang R, et al. In vitro activity of tigecycline in combination with cefoperazone-sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Chemother*. 2015;27(5):271-6.
387. Duez JM, Adochitei A, Péchinot A, Siebor E, Sixt N, Neuwirth C. In vitro combinations of five intravenous antibiotics with dalbopristin-quinupristin against *Staphylococcus aureus* in a 3-dimensional model. *J Chemother*. 2008;20(6):684-9.

388. Singh S, Bouzinbi N, Chaturvedi V, Godreuil S, Kremer L. In vitro evaluation of a new drug combination against clinical isolates belonging to the *Mycobacterium abscessus* complex. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(12):O1124-7.
389. Nuding S, Frasch T, Schaller M, Stange EF, Zabel LT. Synergistic effects of antimicrobial peptides and antibiotics against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):5719-25.
390. Di Carlo P, Pantuso G, Cusimano A, D'Arpa F, Giammanco A, Gulotta G, et al. Two cases of monomicrobial intraabdominal abscesses due to KPC--3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:103.
391. Candel FJ, Calvo N, Head J, Sánchez A, Matesanz M, Culebras E, et al. A combination of tigecycline, colistin, and meropenem against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a renal transplant recipient: pharmacodynamic and microbiological aspects. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23(2):103-8.
392. Taccone FS, Rodriguez-Villalobos H, De Backer D, De Moor V, Deviere J, Vincent JL, et al. Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(4):257-60.
393. Tutuncu EE, Kuscu F, Gurbuz Y, Ozturk B, Haykir A, Sencan I. Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Int J Infect Dis.* 2010;14 Suppl 3:e224-6.
394. Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, Barauskas G, Datsenko A, Dartois N, et al. Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg.* 2005;3(1):35-47.
395. Grayson ML, Kucers AUoa. Kucers' the use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs. 6th ed. / [edited by] M. Lindsay Grayson ... [et al.]. ed. London: Hodder Arnold; 2010.
396. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E, Group TS. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients. *Clin Ther.* 2004;26(5):704-14.
397. Marot JC, Jonckheere S, Munyentwali H, Belkhir L, Vandercam B, Yombi JC. Tigecycline-induced acute pancreatitis: about two cases and review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2012;67(3):229-32.
398. Kadoyama K, Sakaeda T, Tamon A, Okuno Y. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(6):967-70.

399. FDA drug safety communication. 2010 Sept. (consultado el 16/10/2013). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm> [Internet]
400. FDA drug safety communication. 2013 Sept. (consultado el 16/10/2013). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm> [Internet]
401. EMA questions and answers on the review of Tygacil (tigecycline). 2011 Feb. (consultado el 16/10/2013). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/human/000644/WC500102228.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/000644/WC500102228.pdf) [Internet]
402. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):1963-71.
403. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Falagas ME. Effectiveness and safety of tigecycline: focus on use for approved indications. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1672-4.
404. McGovern PC, Wible M, El-Tahtawy A, Biswas P, Meyer RD. All-cause mortality imbalance in the tigecycline phase 3 and 4 clinical trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(5):463-7.
405. Piening S, Haaijer-Ruskamp FM, de Vries JT, van der Elst ME, de Graeff PA, Straus SM, et al. Impact of safety-related regulatory action on clinical practice: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35(5):373-85.
406. Dusetzina SB, Higashi AS, Dorsey ER, Conti R, Huskamp HA, Zhu S, et al. Impact of FDA drug risk communications on health care utilization and health behaviors: a systematic review. *Med Care.* 2012;50(6):466-78.
407. Willy ME, Manda B, Shatin D, Drinkard CR, Graham DJ. A study of compliance with FDA recommendations for pemoline (Cylert). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41(7):785-90.
408. Graham DJ, Drinkard CR, Shatin D, Tsong Y, Burgess MJ. Liver enzyme monitoring in patients treated with troglitazone. *JAMA.* 2001;286(7):831-3.
409. Cluxton RJ, Li Z, Heaton PC, Weiss SR, Zuckerman IH, Moomaw CJ, et al. Impact of regulatory labeling for troglitazone and rosiglitazone on hepatic enzyme monitoring compliance: findings from the state of Ohio medicaid program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(1):1-9.
410. Morrato EH, Druss B, Hartung DM, Valuck RJ, Allen R, Campagna E, et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(1):17-24.

411. Guo JJ, Curkendall S, Jones JK, Fife D, Goehring E, She D. Impact of cisapride label changes on codispensing of contraindicated medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003;12(4):295-301.
412. Weatherby LB, Walker AM, Fife D, Vervaet P, Klausner MA. Contraindicated medications dispensed with cisapride: temporal trends in relation to the sending of 'Dear Doctor' letters. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(3):211-8.
413. Jones JK, Fife D, Curkendall S, Goehring E, Guo JJ, Shannon M. Coprescribing and codispensing of cisapride and contraindicated drugs. *JAMA.* 2001;286(13):1607-9.
414. Staniscia T, Romano F, Festi D, Bilker WB, Macones GA, Strom BL. Co-dispensing of contraindicated medications in patients using cisapride in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(7):469-76.
415. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, Gurwitz J, Andrade SE, Goodman M, et al. Contraindicated use of cisapride: impact of food and drug administration regulatory action. *JAMA.* 2000;284(23):3036-9.
416. Thompson D, Oster G. Use of terfenadine and contraindicated drugs. *JAMA.* 1996;275(17):1339-41.
417. Burkhart GA, Sevka MJ, Temple R, Honig PK. Temporal decline in filling prescriptions for terfenadine closely in time with those for either ketoconazole or erythromycin. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61(1):93-6.
418. Friesen KJ, Bugden SC. The effectiveness and limitations of regulatory warnings for the safe prescribing of citalopram. *Drug Healthc Patient Saf.* 2015;7:139-45.
419. Shatin D, Gardner JS, Stergachis A, Blough D, Graham D. Impact of mailed warning to prescribers on the co-prescription of tramadol and antidepressants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(3):149-54.
420. Vélez-Díaz-Pallarés M, Vicente-Oliveros N, Delgado-Silveira E, Pérez-Menéndez-Conde C, Álvarez-Díaz A, Bermejo-Vicedo T. [Effect of modal computer-based alerts on the prescription of valproic acid and meropenem]. *Rev Calid Asist.* 2014;29(1):17-21.
421. Morera T, Gervasini G, Carrillo JA, Benitez J. Evaluation of a drug-drug interaction alert structure through the retrospective analysis of statins-macrolides co-prescriptions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96(4):289-94.
422. Guérin A, Mody R, Carter V, Ayas C, Patel H, Lasch K, et al. Changes in Practice Patterns of Clopidogrel in Combination with Proton Pump Inhibitors after an FDA Safety Communication. *PLoS One.* 2016;11(1):e0145504.
423. Pamer CA, Hammad TA, Wu YT, Kaplan S, Rochester G, Governale L, et al. Changes in US antidepressant and antipsychotic prescription patterns during a period of FDA actions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(2):158-74.

424. Olfson M, Marcus SC, Druss BG. Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(1):94-101.
425. Kurian BT, Ray WA, Arbogast PG, Fuchs DC, Dudley JA, Cooper WO. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescribing for children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(7):690-6.
426. Libby AM, Brent DA, Morrato EH, Orton HD, Allen R, Valuck RJ. Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):884-91.
427. Bergen H, Hawton K, Murphy E, Cooper J, Kapur N, Stalker C, et al. Trends in prescribing and self-poisoning in relation to UK regulatory authority warnings against use of SSRI antidepressants in under-18-year-olds. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(4):618-29.
428. Kurdyak PA, Juurlink DN, Mamdani MM. The effect of antidepressant warnings on prescribing trends in Ontario, Canada. *Am J Public Health*. 2007;97(4):750-4.
429. Busch SH, Frank RG, Leslie DL, Martin A, Rosenheck RA, Martin EG, et al. Antidepressants and suicide risk: how did specific information in FDA safety warnings affect treatment patterns? *Psychiatr Serv*. 2010;61(1):11-6.
430. Hassanin H, Harbi A, Saif A, Davis J, Easa D, Harrigan R. Changes in antidepressant medications prescribing trends in children and adolescents in Hawaii following the FDA black box warning. *Hawaii Med J*. 2010;69(1):17-9.
431. Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB, Charney DS, Lenderts SE, Cascade EF, et al. Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):466-72.
432. Valluri S, Zito JM, Safer DJ, Zuckerman IH, Mullins CD, Korelitz JJ. Impact of the 2004 Food and Drug Administration pediatric suicidality warning on antidepressant and psychotherapy treatment for new-onset depression. *Med Care*. 2010;48(11):947-54.
433. Murray ML, Thompson M, Santosh PJ, Wong IC. Effects of the Committee on Safety of Medicines advice on antidepressant prescribing to children and adolescents in the UK. *Drug Saf*. 2005;28(12):1151-7.
434. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2007;164(9):1356-63.
435. Singh T, Prakash A, Rais T, Kumari N. Decreased Use of Antidepressants in Youth After US Food and Drug Administration Black Box Warning. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(10):30-4.

436. Katz LY, Kozyrskyj AL, Prior HJ, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. *CMAJ*. 2008;178(8):1005-11.
437. Dean AJ, Hendy A, McGuire T. Antidepressants in children and adolescents--changes in utilisation after safety warnings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(9):1048-53.
438. Bhatia SK, Rezac AJ, Vitiello B, Sitorius MA, Buehler BA, Kratochvil CJ. Antidepressant prescribing practices for the treatment of children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(1):70-80.
439. Gleason PP, Walters C, Heaton AH, Schafer JA. Telithromycin: the perils of hasty adoption and persistence of off-label prescribing. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(5):420-5.
440. Gomes T, Juurlink DN, Moore I, Maguire JL, Mamdani MM. The impact of federal warnings on publically funded desmopressin utilization among children in Ontario. *J Pediatr Urol*. 2012;8(3):249-53.
441. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Patterns and utilization of isotretinoin for acne from 1984 to 2003: is there need for concern? *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(8):667-74.
442. Dorsey ER, Rabbani A, Gallagher SA, Conti RM, Alexander GC. Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use. *Arch Intern Med*. 2010;170(1):96-103.
443. Sanfélix-Gimeno G, Cervera-Casino P, Peiró S, López-Valcarcel BG, Blázquez A, Barbera T. Effectiveness of safety warnings in atypical antipsychotic drugs: an interrupted time-series analysis in Spain. *Drug Saf*. 2009;32(11):1075-87.
444. Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA, Gill SS, Anderson GM. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. *CMAJ*. 2008;179(5):438-46.
445. Paschall S, Kaunitz AM. Depo-Provera and skeletal health: a survey of Florida obstetrics and gynecologist physicians. *Contraception*. 2008;78(5):370-6.
446. Wilkinson JJ, Force RW, Cady PS. Impact of safety warnings on drug utilization: marketplace life span of cisapride and troglitazone. *Pharmacotherapy*. 2004;24(8):978-86.
447. Starner CI, Schafer JA, Heaton AH, Gleason PP. Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(6):523-31.
448. Cohen A, Rabbani A, Shah N, Alexander GC. Changes in glitazone use among office-based physicians in the U.S., 2003-2009. *Diabetes Care*. 2010;33(4):823-5.
449. Stewart KA, Natzke BM, Williams T, Granger E, Casscells SW, Croghan TW. Temporal trends in anti-diabetes drug use in TRICARE following safety warnings in 2007 about rosiglitazone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(11):1048-52.

450. Orrico KB, Lin JK, Wei A, Yue H. Clinical consequences of disseminating the rosiglitazone FDA safety warning. *Am J Manag Care*. 2010;16(5):e111-6.
451. Block JP, Choudhry NK, Carpenter DP, Fischer MA, Brennan TA, Tong AY, et al. Time series analyses of the effect of FDA communications on use of prescription weight loss medications. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):943-9.
452. Habib AS, Gan TJ. The use of droperidol before and after the Food and Drug Administration black box warning: a survey of the members of the Society of Ambulatory Anesthesia. *J Clin Anesth*. 2008;20(1):35-9.
453. Wax D, Doshi A, Hossain S, Bodian CA, Krol M, Reich DL. Changing patterns of postoperative nausea and vomiting prophylaxis drug use in an academic anesthesia practice. *J Clin Anesth*. 2007;19(5):356-9.
454. Richards JR, Weiss SJ, Bretz SW, Schneir AB, Rinetti D, Derlet RW. The effects of the FDA warning on the use of droperidol by u.s. Emergency physicians. *Cal J Emerg Med*. 2003;4(1):3-9.
455. Ceilley R, Eisenthal A. The unintended effects of a boxed warning. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009;2(9):33-9.
456. Ferguson J, Jenkins MG. Effect of CSM's warning about safety of third generation oral contraceptive. General practitioners in England prescribed second generation pills instead. *BMJ*. 1996;313(7053):363.
457. Martin RM, Hilton SR, Kerry SM. The impact of the October 1995 'pill scare' on oral contraceptive use in the United Kingdom: analysis of a general practice automated database. *Fam Pract*. 1997;14(4):279-84.
458. Roberts SJ. The immediate effects of the pill safety scare on usage of combined oral contraceptives in north east England. *J Epidemiol Community Health*. 1997;51(3):332-3.
459. Williams D, Kelly A, Carvalho M, Feely J. Effect of the British warning on contraceptive use in the General Medical Service in Ireland. *Ir Med J*. 1998;91(6):202-3.
460. de Vries CS, van den Berg PB, de Jong-van den Berg LT. Oral contraceptive use before and after the latest pill scare in The Netherlands. Changes in oral contraceptive use and how users change. *Contraception*. 1998;57(4):247-9.
461. Shneker BF, Cios JS, Elliott JO. Suicidality, depression screening, and antiepileptic drugs: reaction to the FDA alert. *Neurology*. 2009;72(11):987-91.
462. Mittal M, Harrison DL, Miller MJ, Farmer KC, Thompson DM, Ng YT. Have antiepileptic drug prescription claims changed following the FDA suicidality warning? An evaluation in a state Medicaid program. *Epilepsy Behav*. 2014;34:109-15.

463. Skjeldestad FE. Increased number of induced abortions in Norway after media coverage of adverse vascular events from the use of third-generation oral contraceptives. *Contraception*. 1997;55(1):11-4.
464. Wagner AK, Chan KA, Dashevsky I, Raebel MA, Andrade SE, Lafata JE, et al. FDA drug prescribing warnings: is the black box half empty or half full? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(6):369-86.
465. Lasser KE, Seger DL, Yu DT, Karson AS, Fiskio JM, Seger AC, et al. Adherence to black box warnings for prescription medications in outpatients. *Arch Intern Med*. 2006;166(3):338-44.
466. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(1):82-8.
467. Rubin MA, Samore MH. Antimicrobial Use and Resistance. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;4(6):491-7.
468. Levy SB. Antibiotic resistance: consequences of inaction. *Clin Infect Dis*. 2001;33 Suppl 3:S124-9.
469. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1-.e3.
470. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs [acceso 3 de noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.whocc.no/> [Internet]
471. de With K, Maier L, Steib-Bauert M, Kern P, Kern WV. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection*. 2006;34(2):91-4.
472. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):664-70.
473. Filius PM, Liem TB, van der Linden PD, Janknegt R, Natsch S, Vulto AG, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(5):805-8.
474. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 4:16-24.
475. VINCat Program [acceso 8 de marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.vincat.gencat.cat> [Internet]



476. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection*. 2008;36(6):549-59.
477. Ruef C. What's the best way to measure antibiotic use in hospitals? *Infection*. 2006;34(2):53-4.
478. Appelbaum PC. 2012 and beyond: potential for the start of a second pre-antibiotic era? *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(9):2062-8.
479. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl 5:S397-428.
480. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
481. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63.
482. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):299-309.
483. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-77.
484. López-Medrano F, San Juan R, Serrano O, Chaves F, Lumbreras C, Lizasoain M, et al. [Impact of a non-compulsory antibiotic control program (PACTA): cost reductions and decreases in some nosocomial infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(4):186-90.
485. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):338-45.
486. Pate PG, Storey DF, Baum DL. Implementation of an antimicrobial stewardship program at a 60-bed long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):405-8.
487. Ugalde-Espiñeira J, Bilbao-Aguirregomezorta J, Sanjuan-López AZ, Floristán-Imízcoz C, Elorduy-Otazua L, Viciola-García M. [A program for optimizing the use of antimicrobials (PROA): experience in a regional hospital]. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(4):183-9.

488. Penfold RB, Zhang F. Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad Pediatr*. 2013;13(6 Suppl):S38-44.
489. Charani E, Edwards R, Sevdalis N, Alexandrou B, Sibley E, Mullett D, et al. Behavior change strategies to influence antimicrobial prescribing in acute care: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):651-62.
490. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1223-30.
491. Mertz D, Brooks A, Irfan N, Sung M. Antimicrobial stewardship in the intensive care setting--a review and critical appraisal of the literature. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14220.
492. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003543.
493. Ozbek B, Sentürk A. Postantibiotic effects of tigecycline, colistin sulfate, and levofloxacin alone or tigecycline-colistin sulfate and tigecycline-levofloxacin combinations against *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy*. 2010;56(6):466-71.
494. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(2):155-64.
495. Tarchini G. Tigecycline and bacteremia--the dangers of post hoc analysis of pooled data. *Clin Infect Dis*. 2010;51(7):867-8; author reply 8.
496. Parsonage M, Shah S, Moss P, Thaker H, Meigh R, Balaji A, et al. Breakthrough bacteraemia with a susceptible *Enterococcus faecalis* during tigecycline monotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(2):370-4.
497. Meagher AK, Passarell JA, Cirincione BB, Van Wart SA, Liolios K, Babinchak T, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(6):1939-45.
498. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Babinchak TJ, Korth-Bradley JM, Drusano GL. Impact of different factors on the probability of clinical response in tigecycline-treated patients with intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):1207-12.
499. Cunha BA. Pharmacokinetic considerations regarding tigecycline for multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* or MDR *Acinetobacter baumannii* urosepsis. *J Clin Microbiol*. 2009;47(5):1613.
500. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004610.



# **8.ANEXO 1:**

## **HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

---



## 8. Anexo 1. Hoja de recogida de datos

<p>Paciente:          NH: _____ Edad: _____          Diagnóstico de ingreso:            SERVICIO: M/Q/U;          CIRUGÍA PREVIA: _____ fecha: __/__/__          Fecha INGRESO: __/__/__ Fecha alta: __/__/__; INGRESO PREVIO: Si/No</p>	<p>Tratamiento <b>TIGECICLINA</b>          TIPO TRATAMIENTO (empírico, dirigido)          MOTIVO TGC:          1.-Alergia a penicilina          2.-Enterobacterias BLEE          3.-Tratamiento de rescate</p> <p>RESCATE: Si/No          Inicio / / Causa inicio:          Fin / / Causa suspensión:</p>	<p>INFECCIÓN:          O nosocomial          O comunitaria</p>																																																			
<p>ALERGIA PENICILINA: Si/No</p> <p>ANTIBIÓTICOS PREVIOS:</p>	<p>ANTIBIÓTICOS CONCOMITANTES:</p>	<p>FOCO:          1.- IPTB          2.- ITU          3.- IIA          4.-Respiratoria baja          5.-SNC          6.-Sepsis orig desconocido          7.-Ginecológica          8.- Catéter</p>																																																			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Fecha CULTIVO</th> <th>Localización</th> <th>Microorganismo</th> <th>Antibiograma</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>			Fecha CULTIVO	Localización	Microorganismo	Antibiograma																																															
Fecha CULTIVO	Localización	Microorganismo	Antibiograma																																																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>SAPSII</th> <th>EDAD</th> <th>FC</th> <th>TA</th> <th>Tª</th> <th>PaO2/F</th> <th>Diuresis</th> <th>Urea</th> <th>Leucos</th> <th>K</th> <th>Na</th> <th>HCO3 art</th> <th>Bilirru</th> <th>Glasgow</th> <th>Enf</th> <th>Ingreso</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INGRESO</td> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td>TIGE</td> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </tbody> </table>			SAPSII	EDAD	FC	TA	Tª	PaO2/F	Diuresis	Urea	Leucos	K	Na	HCO3 art	Bilirru	Glasgow	Enf	Ingreso	Total	INGRESO																	TIGE																
SAPSII	EDAD	FC	TA	Tª	PaO2/F	Diuresis	Urea	Leucos	K	Na	HCO3 art	Bilirru	Glasgow	Enf	Ingreso	Total																																					
INGRESO																																																					
TIGE																																																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Fecha</th> <th>Ingr</th> <th>Tige</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Urea</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Na</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>K</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Bt</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>HCO3</td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>			Fecha	Ingr	Tige	Urea			Na			K			Bt			HCO3																																			
Fecha	Ingr	Tige																																																			
Urea																																																					
Na																																																					
K																																																					
Bt																																																					
HCO3																																																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Fecha</th> <th>Ingr</th> <th>Tige</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PCR</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>PCT</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Leucos</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Nt</td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>Fibrinog</td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>			Fecha	Ingr	Tige	PCR			PCT			Leucos			Nt			Fibrinog																																			
Fecha	Ingr	Tige																																																			
PCR																																																					
PCT																																																					
Leucos																																																					
Nt																																																					
Fibrinog																																																					
<p><b>UCT</b> Si/No Estancia UCT: __/__/__ - __/__/__ TIGE en <b>UCT</b> Si/No</p> <p><b>Exitus</b> Si/No Mortalidad ATRIBUIBLE Si/No</p>																																																					
<p><b>FLORA EMERGENTE</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th><i>P. aeruginosa</i></th> <th><i>Candida</i> spp.</th> <th><i>E. coli</i></th> <th><i>S. maltophilia</i></th> <th><i>E. cloacae</i></th> <th><i>Klebsiella</i> spp.</th> <th><i>P. mirabilis</i></th> <th><i>Bacteroides</i> spp.</th> <th><i>A. baumannii</i></th> <th><i>E. faecalis</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </tbody> </table>			<i>P. aeruginosa</i>	<i>Candida</i> spp.	<i>E. coli</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>P. mirabilis</i>	<i>Bacteroides</i> spp.	<i>A. baumannii</i>	<i>E. faecalis</i>																																									
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Candida</i> spp.	<i>E. coli</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>P. mirabilis</i>	<i>Bacteroides</i> spp.	<i>A. baumannii</i>	<i>E. faecalis</i>																																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>EVOLUCIÓN CLÍNICA</th> <th>EVOLUCIÓN MICROBIOLÓGICA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>           1. Evolución favorable:            - Curación            - Mejoría            - Desescalada terapéutica            2. Fracaso terapéutico         </td> <td>           1=erradicación            2=persistencia            3=indeterminado         </td> </tr> </tbody> </table>			EVOLUCIÓN CLÍNICA	EVOLUCIÓN MICROBIOLÓGICA	1. Evolución favorable: - Curación - Mejoría - Desescalada terapéutica 2. Fracaso terapéutico	1=erradicación 2=persistencia 3=indeterminado																																															
EVOLUCIÓN CLÍNICA	EVOLUCIÓN MICROBIOLÓGICA																																																				
1. Evolución favorable: - Curación - Mejoría - Desescalada terapéutica 2. Fracaso terapéutico	1=erradicación 2=persistencia 3=indeterminado																																																				



## **9. ANEXO 2: SAPS II**

---





## 9.Anexo 2. SAPS II

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
<b>Edad</b>				<40								40-69	70-74					40-69	70-74			60-69	70-74	75-79		≥80	
<b>Frec card</b>				<40								40-69	70-119					120-189	≥190								
<b>T. A. Sístole</b>		<70						70-99				100-199	≥200														
<b>Temperat</b>												<36°															
<b>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub></b>				<13.3	13.3-26.6							≥30.0															
<b>Diuresis</b>									0.15-0.99			≥1.0															
<b>Urea</b>												<2.8															
<b>Leucocit.</b>												1-19.9	≥20.0														
<b>K+</b>												3-4	≥4.6														
<b>Na+</b>												126-144	≥146														
<b>HCO<sub>3</sub> ant.</b>												≥30															
<b>Bilirrubin</b>												15-19	≥20														
<b>Glasgow</b>												<4															
<b>Enf. croni</b>												14-16															
<b>Tipo ingreso</b>												C.P.															

**Nota:**  
 Presencia anódica: peor valor en 24 horas. Si varió entre extremo localizado y localizado, asignar el valor 11.  
 Presencia de arritmias: Si varió entre 60/min y 200/min, asignar 13.  
 Respuesta verbal: Si varió entre 60/min y 200/min, asignar 13.  
 PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: sólo en pacientes ventilados o presión positiva continua. Usar el peor valor.  
 Diuresis en 24h.  
 Uso de fármacos: usar el mayor valor en mg/dL.  
 Leucocitos: K+, Ab+ usar el peor valor (altro o loj); mmol/L para los electrolitos.  
 HCO<sub>3</sub>: menor valor en mEq/L.  
 Bilirrubina: usar el mayor valor en mg/dL.  
 Glasgow: usar el menor valor. Si está sedado asignar el valor antes sedado.  
 C.P.: código programado.  
 #1: médico.  
 C.V.: cirugía urgente.  
 SIDA: H1N1-positivo con complicaciones difusas como síndrome respiratorio agudo grave, toxicosis masiva.  
 #P: no ligadura metodológica: si el infarto, leucemia aguda, mieloma múltiple.  
 Conocer metas de ingreso si está probada la metodología por estudio, TAC, u otra metodología.

Escala de coma de Glasgow	
Ojos	Apertura ojos
Respuesta motora	Respuesta verbal
Respuesta verbal	Estímulo doloroso
Respuesta verbal	

Total: 3-15



# **10.ANEXO 3: ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

---



## 10. Anexo 3. Análisis estadístico

**Tabla 49.** Análisis bivariado de los factores relacionados con la evolución favorable.

**Tabla 50.** Regresión logística univariante de las variables estadísticamente significativas relacionadas con la evolución favorable tras tratamiento antibiótico basado en tigeciclina.

**Tabla 51.** Análisis bivariado de los factores relacionados con el uso de tigeciclina en dosis altas.

**Tabla 52.** Regresión logística univariante de las variables estadísticamente significativas relacionadas con el uso de tigeciclina en dosis altas.

**Tabla 53.** Análisis bivariado de los factores relacionados con la mortalidad cruda a los 30 días o menos tras el tratamiento antibiótico con tigeciclina.

**Tabla 54.** Regresión logística univariante de las variables estadísticamente significativas relacionadas con la mortalidad cruda a los 30 días o menos tras el tratamiento antibiótico con tigeciclina.

**Tabla 55.** Análisis bivariado de los factores relacionados con la mortalidad cruda a los 60 días o menos tras el tratamiento antibiótico con tigeciclina.

**Tabla 56.** Regresión logística univariante de las variables estadísticamente significativas relacionadas con la mortalidad cruda a los 60 días o menos tras el tratamiento antibiótico con tigeciclina.



**Tabla 49. Análisis bivariado de los factores relacionados con la evolución favorable**

	<b>EVOLUCIÓN FAVORABLE (n = 264)</b>	<b>FRACASO TERAPÉUTICO (n = 260)</b>	<b>p</b>
<b><u>Características clínicas de los pacientes</u></b>			
<b>Variables demográficas</b>			
<b>Hombres, n (%)</b>	138 (52,3)	149 (57,3)	0,247
<b>Edad, años, m (SD)</b>	63,02 (17,25)	66,47 (14,74)	<b>0,014</b>
<b>Índice Charlson agrupado, n (%)</b>			
<b>0</b>	109 (41,3)	88 (33,8)	0,079
<b>1</b>	71 (26,9)	68 (26,2)	0,848
<b>2</b>	84 (31,8)	104 (40)	0,051
<b>Gravedad de los pacientes, m (SD)</b>			
<b>SAPS II ingreso</b>	27,11 (9,99)	33,02 (12,82)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SAPS II al inicio de tigeclina</b>	26,77 (9,82)	35,10 (14,26)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tipo de paciente, n (%)</b>			
<b>Quirúrgico</b>	131 (49,6)	101 (38,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Médico</b>	61 (23,5)	97 (36,7)	
<b>Crítico</b>	36 (13,6)	98 (37,7)	
<b>Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeclina, md (p25-p75)</b>	2 (0-11)	11 (2-33,75)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cirugía previa , n (%)</b>	144 (54,5)	155 (59,6)	0,241
<b>Días desde cirugía hasta inicio tigeclina, md (p25-p75)</b>	3 (0-10,25)	6 (1-17,25)	<b>0,023</b>
<b>Alergia a penicilina, n (%)</b>	122 (46,2)	72 (27,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b><u>Datos relativos a la infección</u></b>			
<b>Foco de infección, n (%)</b>			
<b>1. IPTB</b>	113 (42,8)	77 (29,6)	<b>0,002</b>
<b>2. IIA</b>	99 (37,5)	85 (32,7)	0,249



<b>3. Infección respiratoria baja</b>	20 (7,6)	59 (22,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>4. Sepsis origen desconocido</b>	19 (7,2)	20 (7,7)	0,829
<b>5. ITU</b>	6 (2,2)	10 (3,9)	0,267
<b>6. SNC</b>	2 (0,8)	9 (3,5)	<b>0,031</b>
<b>7. Osteomielitis</b>	3 (1,1)	4 (1,5)	0,723
<b>8. Catéter</b>	1 (0,4)	5 (1,9)	0,120
<b>9. Ginecológica</b>	3 (1,1)	1 (0,4)	0,624
<b>10. Endocarditis</b>	0	1 (0,4)	0,496
<b>Foco único , n (%)</b>	130 (49,2)	139 (53,5)	0,334
<b>Foco múltiple, n (%)</b>	32 (12,1)	73 (28,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infección nosocomial, n (%)</b>	109 (41,3)	184 (70,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bacteriemia, n (%)</b>	36 (13,6)	63 (24,2)	<b>0,002</b>
<b>Infección monomicrobiana, n (%)</b>	99 (37,5)	105 (40,4)	0,498
<b>Infección polimicrobiana, n (%)</b>	62 (23,5)	107 (41,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infección por microorganismo desconocido, n (%)</b>	103 (39)	48 (18,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cultivos positivos previos a tigeciclina, n (%)</b>	147 (89,1)	193 (90,2)	0,728
<b>Días desde el ingreso hasta cultivos positivos, md (p25-p75)</b>	2 (1-9)	11 (1-25,25)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Días desde cultivos positivos hasta inicio tigeciclina, m (SD)</b>	2,89 (4,71)	3,72 (6,79)	0,539
<b>Microorganismos aislados, n (%)</b>			
<b>1. E. coli</b>	38 (14,4)	44 (16,9)	0,426
<b>2. Streptococcus spp.</b>	28 (10,6)	29 (11,2)	0,840
<b>3. P. aeruginosa</b>	15 (5,7)	35 (13,5)	<b>0,002</b>
<b>4. Klebsiella spp.</b>	16 (6,1)	32 (12,3)	<b>0,013</b>
<b>5. E. faecium</b>	14 (5,3)	30 (11,5)	<b>0,01</b>

6. SCN	21 (8)	22 (8,5)	0,833
7. Enterobacterias BLEE	9 (3,4)	33 (12,7)	<b>&lt;0,001</b>
8. <i>E. faecalis</i>	12 (4,5)	24 (9,2)	<b>0,034</b>
9. SASM	18 (6,8)	15 (5,8)	0,621
10. SARM	11 (4,2)	14 (5,4)	0,513
11. <i>Bacteroides</i> spp.	11 (4,2)	12 (4,6)	0,802
12. <i>S. maltophilia</i>	3 (1,1)	20 (7,7)	<b>&lt;0,001</b>
13. <i>E. cloacae</i>	12 (4,5)	9 (3,5)	0,527
14. <i>A. baumannii</i>	7 (2,7)	11 (4,2)	0,321
15. <i>Clostridium</i> spp.	5 (1,9)	7 (2,7)	0,541
16. Otros anaerobios spp.	7 (2,7)	6 (2,3)	0,8
17. <i>Proteus</i> spp.	2 (0,8)	9 (3,5)	<b>0,031</b>
18. <i>P. aeruginosa</i> MR	2 (0,8)	8 (3,1)	0,061
19. <i>Morganella</i> spp.	1 (0,4)	6 (2,3)	0,067
20. <i>Enterococcus</i> spp.	2 (0,8)	3 (1,2)	0,684
21. <i>S. pneumoniae</i>	2 (0,8)	2 (0,8)	1
22. <i>Serratia</i> spp.	3 (1,1)	0	0,249
23. <i>S. pyogenes</i>	3 (1,1)	0	0,249
24. <i>H. influenzae</i>	2 (0,8)	1 (0,4)	1
25. <i>Alcaligenes</i> spp.	0	1 (0,4)	0,496
<b><u>Datos relativos al tratamiento con tigeciclina</u></b>			
Días de tratamiento con tigeciclina, md (p25-p75)	7 (4-11)	6 (3-11)	<b>0,011</b>
Tratamiento dirigido, n (%)	62 (23,5)	105 (40,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cumplimiento de la pauta, , n (%)</b>			
Dosis de carga confirmada	54 (20,5)	59 (22,7)	0,533
Dosis superior	8 (3)	17 (6,5)	0,06
Frecuencia incorrecta	3 (1,1)	4 (1,5)	0,723
Cumple indicaciones aprobadas por la EMA, n (%)	212 (80,3)	162 (62,3)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Uso off label</b> , (n, %)	52 (19,7)	100 (38,5%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Uso de antimicrobianos previos tigeclina (rescate)</b> (n, %)	166 (62,9)	217 (83,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeclina</b> , md (p25-p75)	2 (0-11)	11 (2-33,75)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Número de antimicrobianos utilizados antes de tigeclina</b> , md (p25-p75)	1 (0-3)	2 (1-4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Antibióticos utilizados previamente a tigeclina, n (%)</b>			
<b>1. Penicilinas</b>	77 (29,2)	111 (42,7)	<b>0,001</b>
<b>2. Quinolonas</b>	63 (23,9)	94 (36,2)	<b>0,002</b>
<b>3. Carbapenémicos</b>	48 (18,2)	104 (40)	<b>&lt;0,001</b>
<b>4. Cefalosporinas</b>	35 (13,3)	68 (26,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>5. Linezolid</b>	26 (9,8)	70 (26,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>6. Aminoglucósidos</b>	35 (13,3)	46 (17,7)	0,160
<b>7. Metronidazol</b>	40 (15,2)	37 (14,2)	0,766
<b>8. Glucopéptidos</b>	27 (10,2)	40 (15,4)	0,077
<b>9. Clindamicina</b>	26 (9,8)	35 (13,5)	0,197
<b>10. Cotrimoxazol</b>	7 (2,7)	24 (9,2)	<b>0,001</b>
<b>11. Aztreonam</b>	9 (3,4)	15 (5,8)	0,196
<b>12. Colistina</b>	6 (2,3)	16 (6,2)	<b>0,027</b>
<b>13. Daptomicina</b>	7 (2,7)	15 (5,8)	0,075
<b>14. Macrólidos</b>	5 (1,9)	5 (1,9)	1
<b>15. Rifampicina</b>	1 (0,4)	4 (1,5)	0,213
<b>Administración de antibióticos concomitantemente con tigeclina</b> , n (%)	118 (44,7)	166 (63,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nº coantibióticos administrados</b> , md (p25-p75)	0 (0-1)	1 (0-2)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Antibióticos administrados concomitantes con tigeciclina, n (%)</b>			
1. Aminoglucósidos	33 (12,5)	43 (16,5)	0,189
2. Quinolonas	31 (11,7)	31 (11,9)	0,949
3. Carbapenémicos	9 (3,4)	42 (16,2)	<b>&lt;0,001</b>
4. Colistina	10 (3,8)	26 (10)	<b>0,005</b>
5. Penicilinas	11 (4,2)	25 (9,6)	<b>0,014</b>
6. Cefalosporinas	12 (4,6)	22 (8,5)	0,071
7. Aztreonam	9 (3,4)	15 (5,8)	0,196
8. Linezolid	6 (2,3)	12 (4,6)	0,141
9. Vancomicina	9 (3,4)	4 (1,5)	0,169
10. Metronidazol	6 (2,3)	9 (3,5)	0,415
11. Daptomicina	1 (0,4)	7 (2,7)	<b>0,036</b>
12. Cotrimoxazol	2 (0,8)	6 (2,3)	0,173
13. Clindamicina	3 (1,1)	3 (1,2)	1
14. Rifampicina	0	3 (1,2)	0,121
15. Macrólidos	1 (0,4)	0	1
<b><u>Flora emergente, n (%)</u></b>			
Aparición de flora emergente	39 (14,8)	90 (34,6)	<b>&lt;0,001</b>
Días desde inicio tigeciclina hasta aparición flora emergente, md (p25-p75)	11 (6-18)	10 (5-18)	0,540
1. <i>P. aeruginosa</i>	10 (3,8)	36 (13,8)	<b>&lt;0,001</b>
2. <i>Candida</i> spp.	10 (3,8)	32 (12,3)	<b>&lt;0,001</b>
3. <i>E. coli</i>	5 (1,9)	13 (5)	0,051
4. <i>Klebsiella</i> spp.	7 (2,7)	16 (6,2)	0,051
5. <i>E. cloacae</i>	4 (1,5)	8 (3,1)	0,258
6. <i>E. faecalis</i>	4 (1,5)	7 (2,7)	0,347
7. <i>Bacteroides</i> spp.	2 (0,8)	8 (3,1)	0,061
8. <i>Proteus</i> spp.	3 (1,1)	5 (1,9)	0,502
9. <i>S. maltophilia</i>	2 (0,8)	5 (1,9)	0,283
10. <i>Streptococcus</i> spp.	1 (0,4)	4 (1,5)	0,213
11. SASM	2 (0,8)	3 (1,2)	0,684

12. <i>Morganella</i> spp.	1 (0,4)	3 (1,2)	0,370
13. SCN	2 (0,8)	2 (0,8)	1
14. <i>A. baumannii</i>	0	3 (1,2)	0,121
15. Anaerobios spp.	0	2 (0,8)	0,246
16. <i>Serratia</i> spp.	0	2 (0,8)	0,246
17. <i>Providencia</i> spp.	0	1 (0,4)	0,496
18. SARM	0	1 (0,4)	0,496
<b><u>Evolución de los pacientes</u></b>			
<b>Evolución microbiológica, n (%)</b>			
Erradicación	69 (26,1)	15 (5,8)	<b>&lt;0,001</b>
Persistencia	14 (5,3)	96 (36,9)	<b>&lt;0,001</b>
Indeterminado	181 (68,6)	149 (57,3)	<b>0,008</b>
<b>Mortalidad, n (%)</b>			
Mortalidad cruda	0	113 (43,5)	<b>&lt;0,001</b>
Mortalidad con tratamiento de tigeciclina activo	0	60 (23,1)	<b>&lt;0,001</b>
Mortalidad <= 30 días	0	95 (36,5)	<b>&lt;0,001</b>
Mortalidad <= 60 días	0	106 (40,8)	<b>&lt;0,001</b>

m: media; SD: desviación estándar; md: mediana; p: percentil; SAPS II: *Simplified Acute Physiologic Score-II*; IPTB: infección piel y tejidos blandos; IIA: infección intraabdominal; ITU: infección del tracto urinario; SNC: sistema nervioso central; SCN: *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; MR: multirresistente; EMA: Agencia Europea del Medicamento.

**Tabla 50. Regresión logística univariante de las variables estadísticamente significativas relacionadas con la evolución favorable tras tratamiento antibiótico basado en tigeciclina.**

	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b><u>Características clínicas de los pacientes</u></b>		
<b>Variables demográficas</b>		
<b>Edad</b>	0,987 (0,976-0,997)	<b>0,015</b>
<b>Edad ≥ 65</b>	0,705 (0,498-0,998)	<b>0,049</b>
<b>Gravedad de los pacientes</b>		
<b>SAPS II ingreso</b>	0,955 (0,940-0,971)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SAPS II ingreso &gt; 30</b>	0,518 (0,364-0,736)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SAPS II al inicio de tigeciclina</b>	0,943 (0,928-0,959)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SAPS II al inicio de tigeciclina &gt;34</b>	0,317 (0,215-0,467)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tipo de paciente</b>		
<b>Quirúrgico</b>	1,551 (1,096-2,194)	<b>0,013</b>
<b>Crítico</b>	0,261 (0,169-0,402)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Médico</b>	1,895 (1,295-2,773)	<b>0,001</b>
<b>Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina</b>	0,966 (0,955-0,977)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina &gt;2 días</b>	0,288 (0,199-0,417)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Uso de tigeciclina en UCI</b>	0,261 (0,169-0,402)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Días desde cirugía hasta inicio tigeciclina</b>	0,981 (0,965-0,998)	<b>0,026</b>
<b>&gt;3 días desde cirugía hasta inicio tigeciclina</b>	0,614 (0,388-0,971)	<b>0,037</b>
<b>Alergia penicilina</b>	2,243 (1,559-3,228)	<b>&lt;0,001</b>

<b><u>Datos relativos a la infección</u></b>		
<b>Foco de infección</b>		
<b>IPTB</b>	1,779 (1,240-2,552)	<b>0,002</b>
<b>Respiratoria baja</b>	0,279 (0,163-0,479)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SNC</b>	0,213 (0,046-0,995)	<b>0,049</b>
<b>Foco múltiple</b>	0,353 (0,223-0,559)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infección nosocomial</b>	0,290 (0,202-0,417)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bacteriemia</b>	0,494 (0,314-0,776)	<b>0,002</b>
<b>Infección polimicrobiana</b>	0,439 (0,301-0,640)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infección por microorganismo desconocido</b>	2,826 (1,896-4,212)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Días desde el ingreso hasta cultivos positivos</b>	0,960 (0,945-0,977)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Microorganismos aislados</b>		
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	0,387 (0,206-0,728)	0,003
<b><i>Klebsiella spp.</i></b>	0,460 (0,246-0,860)	0,015
<b><i>E. faecium</i></b>	0,429 (0,222-0,830)	0,012
<b>Enterobacterias BLEE</b>	0,243 (0,114-0,518)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>E. faecalis</i></b>	0,468 (0,229-0,958)	0,038
<b><i>S. maltophilia</i></b>	0,138 (0,04-0,47)	0,002
<b><i>Proteus spp.</i></b>	0,213 (0,046-0,995)	0,049
<b><u>Datos relativos al tratamiento con tigeciclina</u></b>		
<b>Días de tratamiento con tigeciclina</b>	1,027 (1,001-1,054)	<b>0,045</b>
<b>Días de tratamiento con tigeciclina ≥7</b>	1,513 (1,072-2,134)	<b>0,018</b>
<b>Tratamiento dirigido</b>	0,453 (0,311-0,661)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cumple indicaciones aprobadas por la EMA</b>	2,548 (1,720-3,775)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Uso off label</b>	0,392 (0,265-0,581)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Uso de antimicrobianos previos tigeclina (rescate)</b>	0,336 (0,222-0,507)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeclina</b>	0,966 (0,955-0,977)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeclina &gt; 5</b>	0,308 (0,215-0,440)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Número de antimicrobianos utilizados antes de tigeclina</b>	0,736 (0,669-0,810)	<b>&lt;0,001</b>
<b>&gt;1 antimicrobianos utilizados antes de tigeclina</b>	0,407 (0,284-0,583)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Antibióticos utilizados previamente a tigeclina</b>		
<b>Penicilinas</b>	0,553 (0,385-0,794)	<b>0,001</b>
<b>Quinolonas</b>	0,554 (0,379-0,809)	<b>0,002</b>
<b>Carbapenémicos</b>	0,333 (0,224-0,497)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cefalosporinas</b>	0,432 (0,275-0,677)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Linezolid</b>	0,297 (0,182-0,483)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cotrimoxazol</b>	0,268 (0,113-0,633)	<b>0,003</b>
<b>Colistina</b>	0,355 (0,137-0,921)	<b>0,033</b>
<b>Administración de antibióticos concomitantemente con tigeclina</b>	0,458 (0,322-0,650)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Nº coantibióticos administrados</b>	0,560 (0,448-0,699)	<b>&lt;0,001</b>
<b>&gt;1 coantibióticos administrados</b>	0,307 (0,187-0,506)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Antibióticos administrados concomitantes con tigeclina</b>		
<b>Carbapenémicos</b>	0,183 (0,087-0,385)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Colistina</b>	0,354 (0,167-0,751)	<b>0,007</b>
<b>Penicilinas</b>	0,409 (0,197-0,849)	<b>0,016</b>
<b><u>Evolución de los pacientes</u></b>		
<b>Evolución microbiológica</b>		



<b>Erradicación</b>	5,779 (3,206-10,418)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Persistencia</b>	0,096 (0,053-0,173)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Indeterminado</b>	1,625 (1,136-2,323)	<b>0,008</b>
<b><u>Flora emergente</u></b>		
<b>Aparición de flora emergente</b>	0,327 (0,214-0,501)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	0,245 (0,119-0,505)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>Candida spp.</i></b>	0,281 (0,135-0,583)	<b>0,001</b>

OR: odds ratio; SAPS II: *Simplified Acute Physiologic Score-II*; IPTB: infección piel y tejidos blandos; SNC: sistema nervioso central; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; EMA: Agencia Europea del Medicamento.

**Tabla 51. Análisis bivariado de los factores relacionados con el uso de tigeciclina en dosis altas (100mg cada 12 horas)**

Dosis altas	SI (n=25)	NO (n=499)	p
<b><u>Características clínicas de los pacientes</u></b>			
<b>Variables demográficas</b>			
Hombres, n (%)	16 (64)	271 (54,3)	0,342
Edad, años, m (SD)	62 (19,27)	64,87 (15,97)	0,386
<b>Índice Charlson agrupado, n (%)</b>			
0	8 (32)	189 (37,9)	0,554
1	9 (36)	130 (26,1)	0,272
2	8 (32)	180 (36,1)	0,679
<b>Gravedad de los pacientes, m (SD)</b>			
SAPS II ingreso	29,24 (12,82)	30,08 (11,81)	0,730
SAPS II al inicio de tigeciclina	31,32 (13,22)	30,88 (12,9)	0,970
<b>Tipo de paciente, , n (%)</b>			
Quirúrgico	12 (52)	219 (43,2)	0,426
Médico	1 (4)	157 (31,5)	<b>0,004</b>
Crítico	11 (44)	123 (24,6)	<b>0,030</b>
Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina, días, md (p25-p75)	31 (19,5-45)	5 (0-21)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de tigeciclina en UCI, n (%)	11 (44)	123 (24,6)	<b>0,030</b>
Cirugía previa, n (%)	20 (80)	279 (55,9)	<b>0,018</b>
Días desde cirugía hasta inicio tigeciclina, md (p25-p75)	14,5 (5-20,75)	4 (0-13)	<b>0,044</b>
Alergia a penicilina, n (%)	8 (32)	186 (37,3)	0,594

<b><u>Datos relativos a la infección</u></b>			
<b>Foco de infección, n (%)</b>			
<b>1. IPTB</b>	5 (20)	185 (37,1)	0,083
<b>2. IIA</b>	8 (32)	173 (35,3)	0,738
<b>3. Respiratoria baja</b>	8 (32)	71 (14,2)	<b>0,038</b>
<b>4. Sepsis origen desconocido</b>	0	39 (7,8)	0,244
<b>5. ITU</b>	1 (4)	15 (3)	0,548
<b>6. SNC</b>	3 (12)	8 (1,6)	<b>0,012</b>
<b>7. Osteomielitis</b>	0	7 (1,4)	1
<b>8. Catéter</b>	2 (8)	4 (0,8)	<b>0,029</b>
<b>9. Ginecológica</b>	0	4 (0,8)	1
<b>10. Endocarditis</b>	0	1 (0,2)	1
<b>Foco único, n (%)</b>	23 (92)	258 (51,7)	<b>0,001</b>
<b>Foco múltiple, n (%)</b>	2 (8)	94 (18,8)	0,188
<b>Infección nosocomial, n (%)</b>	22 (88)	271 (54,3)	<b>0,001</b>
<b>Bacteriemia n (%)</b>	8 (32)	91 (18,2)	0,112
<b>Cumple indicaciones aprobadas por la EMA , n (%)</b>	12 (48)	360 (72,1)	<b>0,009</b>
<b>Uso <i>off label</i>, n (%)</b>	13 (52)	139 (27,9)	<b>0,009</b>
<b>Cultivos previos a tigeciclina , n (%)</b>	22 (88)	352 (70,5)	0,059
<b>Infección monomicrobiana , n (%)</b>	6 (24)	198 (39,7)	0,117
<b>Infección polimicrobiana , n (%)</b>	16 (64)	153 (30,7)	<b>0,001</b>
<b>Infección por microorganismo desconocido, n (%)</b>	3 (12)	148 (29,7)	0,057
<b>Días desde el ingreso hasta cultivos, md (p25-p75)</b>	18 (9,75-25,5)	5 (1-18)	<b>0,002</b>

Días desde cultivos hasta inicio tigeclina, md (p25-p75)	4 (1-7,25)	1 (0-3)	0,153
<b>Microorganismos aislados, n (%)</b>			
1. <i>E. coli</i>	4 (16)	78 (15,6)	1
2. <i>Streptococcus</i> spp.	1 (4)	56 (11,2)	0,504
3. <i>P. aeruginosa</i>	3 (12)	47 (9,4)	0,723
4. <i>Klebsiella</i> spp.	4 (16)	44 (8,8)	0,273
5. <i>E. faecium</i>	3 (12)	41 (8,2)	0,457
6. SCN	2 (8)	41 (8,2)	1
7. Enterobacterias BLEE	2 (8)	40 (8)	1
8. <i>E. faecalis</i>	3 (12)	33 (6,6)	0,242
9. SASM	2 (8)	31 (6,2)	0,666
10. SARM	2 (8)	23 (4,6)	0,338
11. <i>Bacteroides</i> spp.	0	23 (4,6)	0,618
12. <i>S. maltophilia</i>	5 (20)	18 (3,6)	<b>0,003</b>
13. <i>E. cloacae</i>	3 (12)	18 (3,6)	0,072
14. <i>A. baumannii</i>	7 (28)	11 (2,2)	<b>&lt;0,001</b>
15. <i>Clostridium</i> spp.	2 (8)	10 (2)	0,108
16. Otros anaerobios spp.	0	13 (2,6)	1
17. <i>Proteus</i> spp.	0	11 (2,2)	1
18. <i>P. aeruginosa</i> MR	2 (8)	8 (1,6)	0,078
19. <i>Morganella</i> spp.	0	7 (1,4)	1
20. <i>Enterococcus</i> spp.	0	5 (1)	1
21. <i>S. pneumoniae</i>	1 (4)	3 (0,6)	0,178

22. <i>Serratia</i> spp.	0	3 (0,6)	1
23. <i>S. pyogenes</i>	0	3 (0,6)	1
24. <i>H. influenzae</i>	1 (4)	2 (0,4)	0,137
25. <i>Alcaligenes</i> spp.	0	1 (0,2)	1
<b><u>Datos relativos al tratamiento con tigeciclina</u></b>			
Días de tratamiento con tigeciclina, md (p25-p75)	12 (7-18,5)	6 (3-11)	<b>&lt;0,001</b>
Tratamiento dirigido, n (%)	18 (72)	149 (29,9)	<b>&lt;0,001</b>
Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina, md (p25-p75)	31 (19,5-45)	5 (0-21)	<b>&lt;0,001</b>
Número de antimicrobianos utilizados antes de tigeciclina, md (p25-p75)	5 (3-6,5)	2 (0-3)	<b>&lt;0,001</b>
Nº coantibióticos administrados, md (p25-p75)	1 (1-2)	1 (0-1)	<b>0,001</b>
Uso de antimicrobianos previos a tigeciclina (rescate), n (%)	25 (18,3)	358 (71,7)	<b>0,002</b>
<b>Tratamiento previo, n (%)</b>			
1. Penicilinas	11 (44)	177 (35,5)	0,386
2. Quinolonas	12 (48)	145 (29,1)	<b>0,044</b>
3. Carbapenémicos	15 (60)	137 (27,5)	<b>&lt;0,001</b>
4. Cefalosporinas	10 (40)	93 (18,6)	<b>0,017</b>
5. Linezolid	13 (52)	83 (16,6)	<b>&lt;0,001</b>
6. Aminoglucósidos	8 (32)	73 (14,6)	<b>0,040</b>
7. Metronidazol	7 (28)	70 (14)	0,076
8. Glucopéptidos	5 (20)	62 (12,4)	0,350
9. Clindamicina	4 (16)	57 (11,4)	0,517
10. Cotrimoxazol	5 (20)	26 (5,2)	<b>0,012</b>

11. Aztreonam	4 (16)	20 (4)	<b>0,022</b>
12. Colistina	3 (12)	19 (3,8)	0,081
13. Daptomicina	5 (20)	17 (3,4)	<b>0,002</b>
14. Macrólidos	1 (4)	9 (1,8)	0,389
15. Rifampicina	2 (8)	3 (0,6)	<b>0,020</b>
<b>Antibióticos concomitantes, n (%)</b>			
<b>Antibióticos administrados concomitantemente con tigeciclina</b>	20 (80)	264 (52,9)	<b>0,008</b>
1. Aminoglucósidos	4 (16)	72 (14,4)	0,773
2. Quinolonas	3 (12)	59 (11,8)	1
3. Carbapenémicos	5 (20)	46 (9,2)	0,085
4. Colistina	6 (24)	30 (6)	<b>0,005</b>
5. Penicilinas	1 (4)	35 (7)	1
6. Cefalosporinas	2 (8)	32 (6,4)	0,673
7. Aztreonam	2 (8)	22 (4,4)	0,319
8. Linezolid	4 (16)	14 (2,8)	<b>0,008</b>
9. Vancomicina	0	13 (2,6)	1
10. Metronidazol	2 (8)	13 (2,6)	0,157
11. Daptomicina	0	8 (1,6)	1
12. Cotrimoxazol	1 (4)	7 (1,4)	0,326
13. Clindamicina	0	6 (1,2)	1
14. Rifampicina	1 (4)	2 (0,4)	0,137
15. Macrólidos	0	1 (0,2)	1
<b><u>Evolución de los pacientes, n (%)</u></b>			

<b>Evolución microbiológica</b>			
<b>Erradicación</b>	6 (24)	78 (15,6)	0,265
<b>Persistencia</b>	7 (28)	103 (20,6)	0,378
<b>Indeterminado</b>	12 (48)	318 (63,7)	0,112
<b>Evolución clínica</b>			
<b>Evolución favorable</b>	8 (32)	256 (51,3)	0,06
<b>Mortalidad cruda</b>	5 (20)	108 (21,6)	0,845
<b>Mortalidad con tratamiento de tigeciclina activo</b>	2 (8)	58 (11,6)	0,756
<b>Mortalidad &lt;= 30 días</b>	4 (16)	91 (18,2)	1
<b>Mortalidad &lt;= 60 días</b>	5 (20)	101 (20,2)	0,977
	<b><u>Flora emergente</u></b>		
<b>Aislamiento de flora emergente</b>	11 (44)	118 (23,6)	<b>0,021</b>
<b>Días desde inicio tigeciclina hasta aparición flora emergente, md (p25-p75)</b>	10 (7-16)	11 (6-18)	0,449
<b>1. <i>P. aeruginosa</i></b>	3 (12)	43 (8,6)	0,474
<b>2. <i>Candida</i> spp.</b>	3 (12)	39 (7,8)	0,441
<b>3. <i>E. coli</i></b>	3 (12)	15 (3)	<b>0,049</b>
<b>4. <i>Klebsiella</i> spp.</b>	4 (16)	19 (3,8)	<b>0,019</b>
<b>5. <i>E. cloacae</i></b>	0	12 (2,4)	1
<b>6. <i>E. faecalis</i></b>	2 (8)	9 (1,8)	0,092
<b>7. <i>Bacteroides</i> spp.</b>	0	10 (2)	1
<b>8. <i>Proteus</i> spp.</b>	0	8 (1,6)	1
<b>9. <i>S. maltophilia</i></b>	0	7 (1,4)	1
<b>10. <i>Streptococcus</i> spp.</b>	2 (8)	3 (0,6)	<b>0,020</b>

11. SASM	0	5 (1)	1
12. <i>Morganella</i> spp.	0	4 (0,8)	1
13. SCN	0	4 (0,8)	1
14. <i>A. baumannii</i>	0	3 (0,6)	1
15. Anaerobios spp.	0	2 (0,4)	1
16. <i>Serratia</i> spp.	0	2 (0,4)	1
17. <i>Providencia</i> spp.	0	1 (0,2)	1
18. SARM	0	1 (0,2)	1

m: media; SD: desviación estándar; md: mediana; p: percentil; SAPS II: *Simplified Acute Physiologic Score-II*; IPTB: infección piel y tejidos blandos; IIA: infección intraabdominal; ITU: infección del tracto urinario; SNC: sistema nervioso central; SCN: *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; MR: multirresistente; EMA: Agencia Europea del Medicamento.





**Tabla 52. Regresión logística univariante de las variables estadísticamente significativas relacionadas con el uso de tigeciclina en dosis altas**

Dosis altas	OR (IC 95%)	p
<b><u>Características clínicas de los pacientes</u></b>		
Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina	1,023 (1,012-1,034)	<0,001
Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina > 10 días	9,385 (3,172-27,77)	<0,001
Médico	0,091 (0,012-0,677)	0,001
Crítico	2,402 (1,063-5,429)	0,035
Cirugía previa	3,154 (1,165-8,538)	0,024
Días desde cirugía hasta inicio tigeciclina	1,023 (1-1,047)	0,052
Días desde cirugía hasta inicio tigeciclina ≥10	2,924 (1,157-7,388)	0,023
<b><u>Datos relativos a la infección</u></b>		
<b>Foco de infección</b>		
Respiratoria baja	2,837 (1,180-6,819)	0,020
SNC	8,369 (2,076-33,735)	0,003
Catéter	10,761 (1,874-61,807)	0,008
Foco único	10,742 (2,506-46,05)	0,001
Infección nosocomial	6,170 (1,823-20,879)	0,003
Cumple indicaciones aprobadas por la EMA	0,356 (0,159-0,8)	0,012
Uso <i>off label</i>	2,806 (1,250-6,299)	0,012
Infección polimicrobiana	4,020 (1,738-9,299)	0,001
Días desde el ingreso hasta cultivos	1,019 (1-1,037)	0,045

Días desde el ingreso hasta cultivos >5	6,736 (1,959-23,166)	<b>0,002</b>
<b>Microorganismos aislados</b>		
<i>S. maltophilia</i>	6,681 (2,253-19,812)	<b>0,001</b>
<i>A. baumannii</i>	17,253 (5,989-49,696)	<b>&lt;0,001</b>
<b><u>Datos relativos al tratamiento con tigeciclina</u></b>		
Días de tratamiento con tigeciclina	1,102 (1,058-1,147)	<b>&lt;0,001</b>
Tratamiento dirigido	6,040 (2,471-14,765)	<b>&lt;0,001</b>
Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina	1,023 (1,012-1,034)	<b>&lt;0,001</b>
Número de antimicrobianos utilizados antes de tigeciclina	1,518 (1,295-1,781)	<b>&lt;0,001</b>
Nº coantibióticos administrados	1,766 (1,234-2,529)	<b>0,002</b>
>4 antimicrobianos previos tigeciclina	10,770 (4,632-25,043)	<b>&lt;0,001</b>
Quinolonas	2,254 (1,004-5,056)	<b>0,049</b>
Carbapenémicos	3,964 (1,739-9,035)	<b>0,001</b>
Cefalosporinas	2,910 (1,267-6,683)	<b>0,012</b>
Linezolid	5,430 (2,393-12,319)	<b>&lt;0,001</b>
Aminoglucósidos	2,746 (1,143-6,596)	<b>0,024</b>
Cotrimoxazol	4,548 (1,581-13,082)	<b>0,005</b>
Aztreonam	4,562 (1,431-14,538)	<b>0,010</b>
Daptomicina	7,088 (2,376-21,142)	<b>&lt;0,001</b>
Rifampicina	14,377 (2,289-90,288)	<b>0,004</b>
Antibióticos administrados concomitantemente con tigeciclina	3,561 (1,316-9,636)	<b>0,012</b>
Colistina concomitante	4,937 (1,836-13,277)	<b>0,002</b>
Linezolid concomitante	6,599 (1,999-21,777)	<b>0,002</b>

<b><u>Flora emergente</u></b>		
<b>Aparición de flora emergente</b>	2,537 (1,122-5,738)	<b>0,025</b>
<b><i>E coli</i></b>	4,4 (1,186-16,326)	<b>0,027</b>
<b><i>Klebsiella spp.</i></b>	4,812 (1,503-15,402)	<b>0,008</b>
<b><i>Streptococcus spp.</i></b>	14,377 (2,289-90,288)	<b>0,004</b>

OR: *odds ratio*; SNC: sistema nervioso central; EMA: Agencia Europea del Medicamento.



**Tabla 53. Análisis bivariado de los factores relacionados con la mortalidad a los 30 días o menos tras el tratamiento antibiótico con tigeciclina**

Mortalidad ≤ 30 días	SI (n=95)	NO (n=429)	p
<b><u>Características clínicas de los pacientes, n (%)</u></b>			
<b>Variables demográficas</b>			
Hombres	59 (62,1)	228 (53,1)	0,112
Edad, años, m (SD)	68,88 (14,4)	63,81 (16,36)	<b>0,005</b>
<b>Índice Charlson agrupado</b>			
0	28 (29,5)	169 (39,4)	0,071
1	27 (28,4)	112 (26,1)	0,644
2	40 (42,1)	148 (34,5)	0,162
<b>Gravedad de los pacientes, m (SD)</b>			
SAPS II ingreso	38,43 (35,77-41,09)	28,18 (27,16-29,20)	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II al inicio de tigeciclina	44,72 (41,75-47,68)	27,84 (26,87-28,82)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tipo de paciente</b>			
Quirúrgico	19 (20)	213 (49,7)	<b>&lt;0,001</b>
Médico	15 (15,8)	143 (33,3)	<b>0,001</b>
Crítico	61 (64,2)	73 (17)	<b>&lt;0,001</b>
Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina, días, md (p25-p75)	22 (7-43)	4 (0-18)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de tigeciclina en UCI	61 (64,2)	73 (17)	<b>&lt;0,001</b>
Cirugía previa	56 (58,9)	243 (56,6)	0,681
Días desde cirugía hasta inicio tigeciclina, md	5 (1-14,5)	4 (0,75-14)	0,509

( p25-p75)			
<b>Alergia a penicilina</b>	22 (23,2)	172 (40,1)	<b>0,002</b>
<b><u>Datos relativos a la infección, n (%)</u></b>			
<b>Foco de infección</b>			
<b>1. IPTB</b>	12 (12,6)	178 (41,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>2. IIA</b>	31 (32,6)	153 (35,7)	0,575
<b>3. Respiratoria baja</b>	31 (32,6)	48 (11,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>4. Sepsis origen desconocido</b>	12 (12,6)	27 (6,3)	<b>0,033</b>
<b>5. ITU</b>	3 (3,2)	13 (3)	1
<b>6. SNC</b>	5 (5,3)	6 (1,4)	<b>0,033</b>
<b>7. Osteomielitis</b>	0	7 (1,6)	0,360
<b>8. Catéter</b>	2 (2,1)	4 (0,9)	0,299
<b>9. Ginecológica</b>	0	4 (0,9)	1
<b>10. Endocarditis</b>	0	1 (0,2)	1
<b>Foco único</b>	47 (49,5)	222 (51,7)	0,688
<b>Foco múltiple</b>	31 (32,6)	74 (17,2)	<b>0,001</b>
<b>Infección nosocomial</b>	82 (86,3)	211 (49,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bacteriemia</b>	28 (29,5)	71 (16,6)	<b>0,004</b>
<b>Cumple indicaciones aprobadas por la EMA</b>	43 (45,3)	329 (76,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Uso <i>off label</i></b>	52 (54,7)	100 (23,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cultivos previos a tigeciclina</b>	56 (58,9)	243 (56,6)	0,681
<b>Infección monomicrobiana</b>	40 (42,1)	164 (38,2)	0,483
<b>Infección polimicrobiana</b>	38 (40)	131 (30,5)	0,074
<b>Infección por microorganismo desconocido</b>	17 (17,9)	134 (31,2)	<b>0,009</b>

Días desde el ingreso hasta cultivos, md (p25-p75)	18 (6-27)	3 (1-15,75)	<b>&lt;0,001</b>
Días desde cultivos hasta inicio tigeciclina, m (SD)	3,77 (9,37)	3,0 (4,71)	0,074
<b>Microorganismos aislados</b>			
1. <i>E. coli</i>	17 (17,9)	65 (15,2)	0,505
2. <i>Streptococcus</i> spp.	6 (6,3)	51 (11,9)	0,114
3. <i>P. aeruginosa</i>	13 (13,7)	37 (8,6)	0,129
4. <i>Klebsiella</i> spp.	10 (10,5)	38 (8,9)	0,610
5. <i>E. faecium</i>	17 (17,9)	27 (6,3)	<b>&lt;0,001</b>
6. SCN	9 (9,5)	34 (7,9)	0,619
7. Enterobacterias BLEE	14 (14,7)	28 (6,5)	<b>0,008</b>
8. <i>E. faecalis</i>	5 (5,3)	31 (7,2)	0,494
9. SASM	4 (4,2)	29 (6,8)	0,355
10. SARM	5 (5,3)	20 (4,7)	0,791
11. <i>Bacteroides</i> spp.	3 (3,2)	20 (4,7)	0,781
12. <i>S. maltophilia</i>	11 (11,6)	12 (2,8)	<b>&lt;0,001</b>
13. <i>E. cloacae</i>	4 (4,2)	17 (4)	1
14. <i>A. baumannii</i>	3 (3,2)	15 (3,5)	1
15. <i>Clostridium</i> spp.	1 (1,1)	11 (2,6)	0,703
16. Otros anaerobios spp.	3 (3,2)	10 (2,3)	0,713
17. <i>Proteus</i> spp.	2 (2,1)	9 (2,1)	1
18. <i>P. aeruginosa</i> MR	5 (5,3)	5 (1,2)	<b>0,021</b>
19. <i>Morganella</i> spp.	1 (1,1)	6 (1,4)	1
20. <i>Enterococcus</i> spp.	0	5 (1,2)	0,591



21. <i>S. pneumoniae</i>	0	4 (0,9)	1
22. <i>Serratia</i> spp.	0	3 (0,7)	1
23. <i>S. pyogenes</i>	0	3 (0,7)	1
24. <i>H. influenzae</i>	0	3 (0,7)	1
25. <i>Alcaligenes</i> spp.	0	1 (0,2)	1
<b><u>Datos relativos al tratamiento con tigeciclina, n (%)</u></b>			
Días de tratamiento con tigeciclina, m (SD)	7,37 (5,69)	8,27 (7,05)	0,243
Tratamiento dirigido	42 (44,2)	125 (29,1)	<b>0,004</b>
<b>Cumplimiento de la pauta</b>			
Dosis de carga confirmada	22 (23,2)	91 (21,2)	0,677
Dosis superior	4 (4,2)	21 (4,9)	1
Frecuencia incorrecta	1 (1,1)	6 (1,4)	1
Uso de antimicrobianos previos tigeciclina (rescate)	85 (89,5)	298 (69,5)	<b>&lt;0,001</b>
Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina, md (p25-p75)	22 (7-43)	4 (0-18)	<b>&lt;0,001</b>
Número de antimicrobianos utilizados antes de tigeciclina, md (p25-p75)	3 (2-5)	2 (0-3)	<b>&lt;0,001</b>
1. Penicilinas	44 (46,3)	144 (33,6)	<b>0,019</b>
2. Quinolonas	39 (41,1)	118 (27,5)	<b>0,009</b>
3. Carbapenémicos	50 (52,6)	102 (23,8)	<b>&lt;0,001</b>
4. Cefalosporinas	31 (32,6)	72 (16,8)	<b>&lt;0,001</b>
5. Linezolid	32 (33,7)	64 (14,9)	<b>&lt;0,001</b>
6. Aminoglucósidos	17 (17,9)	64 (14,9)	0,468
7. Metronidazol	12 (12,6)	65 (15,2)	0,530
8. Glucopéptidos	14 (14,7)	53 (12,4)	0,529

9. Clindamicina	12 (12,6)	49 (11,4)	0,739
10. Cotrimoxazol	17 (17,9)	14 (3,3)	<b>&lt;0,001</b>
11. Aztreonam	5 (5,3)	19 (4,4)	0,785
12. Colistina	3 (3,2)	19 (4,4)	0,780
13. Daptomicina	8 (8,4)	14 (3,3)	<b>0,041</b>
14. Macrólidos	3 (3,2)	7 (1,6)	0,398
15. Rifampicina	1 (1,1)	4 (0,9)	1
Antibióticos administrados concomitantemente con tigeciclina	65 (68,4)	219 (51)	<b>0,002</b>
Nº coantibióticos administrados, md (p25-p75)	1 (0-2)	1 (0-1)	<b>&lt;0,001</b>
1. Aminoglucósidos	15 (15,8)	61 (14,2)	0,694
2. Quinolonas	10 (10,5)	52 (12,1)	0,663
3. Carbapenémicos	24 (25,3)	27 (6,3)	<b>&lt;0,001</b>
4. Colistina	10 (10,5)	26 (6,1)	0,119
5. Penicilinas	10 (10,5)	26 (6,1)	0,119
6. Cefalosporinas	9 (9,5)	25 (5,8)	0,194
7. Aztreonam	5 (5,3)	19 (4,4)	0,785
8. Linezolid	3 (3,2)	15 (3,5)	1
9. Vancomicina	1 (1,1)	12 (2,8)	0,480
10. Metronidazol	6 (6,3)	9 (2,1)	<b>0,038</b>
11. Daptomicina	3 (3,2)	5 (1,2)	0,162
12. Cotrimoxazol	2 (2,1)	6 (1,4)	0,641
13. Clindamicina	1 (1,1)	5 (1,2)	1
14. Rifampicina	1 (1,1)	2 (0,5)	0,452

15. Macrólidos	0	1 (0,2)	1
<b><u>Evolución de los pacientes, n (%)</u></b>			
<b>Evolución microbiológica</b>			
Erradicación	4 (4,2)	80 (18,6)	<b>0,001</b>
Persistencia	46 (48,4)	64 (14,9)	<b>&lt;0,001</b>
Indeterminado	45 (47,4)	285 (66,4)	<b>&lt;0,001</b>
Aparición de flora emergente	30 (31,6)	99 (23,1)	0,082
Días desde inicio tigeciclina hasta aparición flora emergente, md (p25-p75)	7 (3-11)	11 (7-19,75)	<b>0,001</b>
<b>Evolución clínica</b>			
Evolución favorable	0	264 (61,5)	<b>&lt;0,001</b>
Fracaso terapéutico	95 (100)	165 (38,5)	<b>&lt;0,001</b>
Mortalidad con tratamiento de tigeciclina activo	60 (63,2)	0	<b>&lt;0,001</b>
<b><u>Flora emergente</u></b>			
Aislamiento de flora emergente	30 (31,6)	99 (23,1)	0,082
1. <i>P. aeruginosa</i>	15 (15,8)	31 (7,2)	<b>0,008</b>
2. <i>Candida</i> spp.	13 (13,7)	29 (6,8)	<b>0,025</b>
3. <i>E coli</i>	0	18 (4,2)	0,055
4. <i>Klebsiella</i> spp.	6 (6,3)	17 (4)	0,281
5. <i>E. cloacae</i>	1 (1,1)	11 (2,6)	0,703
6. <i>E faecalis</i>	3 (3,2)	8 (1,9)	0,428
7. <i>Bacteroides</i> spp.	0	10 (2,3)	0,221
8. <i>Proteus</i> spp.	2 (2,1)	6 (1,4)	0,641
9. <i>S. maltophilia</i>	0	7 (1,6)	0,360

10. <i>Streptococcus</i> spp.	0	5 (1,2)	0,591
11. SASM	0	5 (1,2)	0,591
12. <i>Morganella</i> spp.	0	4 (0,9)	1
13. SCN	1 (1,1)	3 (0,7)	0,552
14. <i>A. baumannii</i>	1 (1,1)	2 (0,5)	0,452
15. Anaerobios spp.	1 (1,1)	1 (0,2)	0,330
16. <i>Serratia</i> spp.	1 (1,1)	1 (0,2)	0,330
17. <i>Providencia</i> spp.	0	1 (0,2)	1
18. SARM	0	1 (0,2)	1

m: media; SD: desviación estándar; md: mediana; p: percentil; SAPS II: *Simplified Acute Physiologic Score-II*; IPTB: infección piel y tejidos blandos; IIA: infección intraabdominal; ITU: infección del tracto urinario; SNC: sistema nervioso central; SCN: *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SASM: *S. aureus* sensible a metilina; SARM: *S. aureus* resistente a metilina; MR: multirresistente; EMA: Agencia Europea del Medicamento.



**Tabla 54. Regresión logística univariante de las variables estadísticamente significativas relacionadas con la mortalidad a los 30 días o menos tras el tratamiento antibiótico con tigeciclina.**

Mortalidad ≤ 30 días	OR (IC 95%)	p
<b><u>Características clínicas de los pacientes</u></b>		
<b>Variables demográficas</b>		
Edad	1,021 (1,006-1,037)	<b>0,006</b>
Edad ≥ 65	2,099 (1,293-3,408)	<b>0,003</b>
<b>Gravedad de los pacientes</b>		
SAPS II ingreso	1,075 (1,054-1,098)	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II ingreso >30	4,230 (2,609-6,857)	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II al inicio de tigeciclina	1,124 (1,097-1,152)	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II al inicio de tigeciclina >30	10,092 (5,448-18,697)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tipo de paciente</b>		
Quirúrgico	0,254 (0,148-0,434)	<b>&lt;0,001</b>
Crítico	8,749 (5,364-14,271)	<b>&lt;0,001</b>
Médico	0,375 (0,209-0,674)	<b>&lt;0,001</b>
Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina	1,021 (1,013-1,030)	<b>&lt;0,001</b>
Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina > 10 días	3,962 (2,480-6,329)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de tigeciclina en UCI	8,749 (5,364-14,271)	<b>&lt;0,001</b>
Alergia a penicilina	0,450 (0,269-0,753)	<b>0,002</b>
<b><u>Datos relativos a la infección</u></b>		
<b>Foco de infección</b>		

<b>IPTB</b>	0,204 (0,108-0,385)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tracto respiratorio inferior</b>	3,845 (2,278-6,490)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sepsis origen desconocido</b>	2,153 (1,048-4,422)	<b>0,037</b>
<b>SNC</b>	3,917 (1,170-13,114)	<b>0,027</b>
<b>Foco múltiple</b>	2,324 (1,414-3,818)	<b>0,001</b>
<b>Infección nosocomial</b>	6,517 (3,523-12,054)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bacteriemia</b>	2,107 (1,266-3,507)	<b>0,004</b>
<b>Cumple indicaciones aprobadas por la EMA</b>	0,251 (0,158-0,399)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Uso <i>off label</i></b>	3,979 (2,507-6,314)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infección por microorganismo desconocido</b>	0,480 (0,273-0,842)	<b>0,011</b>
<b>Días desde el ingreso hasta cultivos</b>	1,025 (1,012-1,038)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Días desde el ingreso hasta cultivos&gt;3</b>	4,832 (2,599-8,985)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Microorganismos aislados</b>		
<b><i>E. faecium</i></b>	3,245 (1,688-6,238)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Enterobacterias BLEE</b>	2,475 (1,248-4,908)	<b>0,009</b>
<b><i>S. maltophilia</i></b>	4,551 (1,943-10,658)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>P. aeruginosa</i> MR</b>	4,711 (1,336-16,613)	<b>0,016</b>
<b><u>Datos relativos al tratamiento con tigeciclina</u></b>		
<b>Tratamiento dirigido</b>	1,927 (1,222-3,039)	<b>0,005</b>
<b>Uso de antimicrobianos previos tigeciclina (rescate)</b>	3,737 (1,880-7,425)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina</b>	1,021 (1,013-1,030)	<b>&lt;0,001</b>
<b>&gt;5 Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina</b>	4,174 (2,498-6,974)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Número de antimicrobianos utilizados antes de</b>	1,293 (1,170-1,428)	<b>&lt;0,001</b>

tigeciclina		
>1 antimicrobianos utilizados antes de tigeciclina	2,749 (1,633-4,627)	<0,001
Penicilinas	1,708 (1,088-2,679)	0,020
Carbapenémicos	3,562 (2,249-5,643)	<0,001
Cefalosporinas	2,402 (1,460-3,952)	0,001
Linezolid	2,897 (1,754-4,784)	<0,001
Cotrimoxazol	6,461 (3,059- 13,644)	<0,001
Daptomicina	2,726 (1,109-6,697)	0,029
Antibióticos administrados concomitantemente con tigeciclina	2,078 (1,296-3,332)	0,002
Nº coantibióticos administrados	1,518 (1,199-1,921)	0,001
>1 coantibióticos administrados	2,428 (1,450-4,066)	0,001
Carbapenémicos	5,033 (2,748-9,216)	<0,001
Metronidazol	3,146 (1,092-9,063)	0,034
<b><u>Evolución de los pacientes</u></b>		
<b>Evolución microbiológica</b>		
Erradicación	0,192 (0,068-0,537)	0,002
Persistencia	5,354 (3,306-8,671)	<0,001
Indeterminado	0,455 (0,290-0,713)	0,001
<b><u>Flora emergente</u></b>		
Días desde inicio tigeciclina hasta aparición flora emergente	0,891 (0,828-0,959)	0,002
>7 días desde inicio tigeciclina hasta aparición flora emergente	0,418 (0,182-0,960)	0,040
<i>P. aeruginosa</i>	2,407 (1,242-4,665)	0,009



<b>Candida spp.</b>	2,187 (1,090-4,386)	<b>0,028</b>
---------------------	---------------------	--------------

**SAPS II: *Simplified Acute Physiologic Score-II*; UCI: unidad de cuidados intensivos; IPTB: infección piel y tejidos blandos; SNC: sistema nervioso central; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; MR: multirresistente; EMA: Agencia Europea del Medicamento.**

**Tabla 55. Análisis bivariado de los factores relacionados con la mortalidad a los 60 días o menos tras el tratamiento antibiótico con tigeciclina**

Mortalidad ≤ 60 días	SI (n=418)	NO (n=106)	p
<b><u>Características clínicas de los pacientes, n (%)</u></b>			
<b>Variables demográficas</b>			
Hombres	65 (61,3)	222 (53,1)	0,129
Edad, años, m (SD)	69,3 (14)	63,57 (16,44)	<b>0,001</b>
<b>Índice Charlson agrupado</b>			
0	30 (28,3)	167 (40)	<b>0,027</b>
1	29 (27,4)	110 (26,3)	0,828
2	47 (44,3)	141 (33,7)	<b>0,042</b>
<b>Gravedad de los pacientes, m (SD)</b>			
SAPS II ingreso	37,57 (12,97)	28,13 (10,76)	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II al inicio de tigeciclina	43,71 (14,43)	27,66 (10,21)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tipo de paciente</b>			
Quirúrgico	20 (18,9)	212 (50,7)	<b>&lt;0,001</b>
Médico	20 (18,9)	138 (33)	<b>0,005</b>
Crítico	66 (62,3)	68 (16,3)	<b>&lt;0,001</b>
Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina, días, md (p25-p75)	20,5 (6,75-42,25)	4 (0-18)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de tigeciclina en UCI	66 (62,3)	68 (16,3)	<b>&lt;0,001</b>
Cirugía previa	60 (56,6)	239 (57,2)	0,915
Días desde cirugía hasta inicio tigeciclina, md (p25-p75)	10,84 (6,77-14,91)	9,75 (7,95-11,55)	0,6
Alergia a penicilina	28 (26,4)	166 (39,7)	<b>0,011</b>

<b><u>Datos relativos a la infección, n (%)</u></b>			
<b>Foco de infección</b>			
<b>1. IPTB</b>	13 (12,3)	177 (42,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>2. IIA</b>	36 (34)	148 (35,4)	0,781
<b>3. Respiratoria baja</b>	34 (32,1)	45 (10,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>4. Sepsis origen desconocido</b>	13 (12,3)	26 (6,2)	<b>0,034</b>
<b>5. ITU</b>	4 (3,8)	12 (2,9)	0,543
<b>6. SNC</b>	5 (4,7)	6 (1,4)	0,051
<b>7. Osteomielitis</b>	1 (0,9)	6 (1,4)	1
<b>8. Catéter</b>	2 (1,9)	4 (1)	0,350
<b>9. Ginecológica</b>	0	4 (1)	0,587
<b>10. Endocarditis</b>	0	1 (0,2)	1
<b>Foco único</b>	54 (50,9)	215 (51,4)	0,928
<b>Foco múltiple</b>	33 (31,1)	72 (17,2)	<b>0,001</b>
<b>Infección nosocomial</b>	90 (84,9)	203 (48,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bacteriemia</b>	30 (28,3)	69 (16,5)	<b>0,006</b>
<b>Cumple indicaciones aprobadas por la EMA</b>	49 (46,2)	323 (77,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Uso <i>off label</i></b>	57 (53,8)	95 (22,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cultivos previos a tigeciclina</b>	60 (56,6)	239 (57,2)	0,915
<b>Infección monomicrobiana</b>	43 (40,6)	161 (38,5)	0,699
<b>Infección polimicrobiana</b>	44 (41,5)	125 (29,9)	<b>0,022</b>
<b>Infección por microorganismo desconocido</b>	19 (17,9)	132 (31,6)	<b>0,006</b>
<b>Días desde el ingreso hasta cultivos, md (p25-p75)</b>	18 (5-27)	3 (1-15)	<b>&lt;0,001</b>

Días desde cultivos hasta inicio tigeciclina, m (SD)	4,61 (9,11)	3 (4,68)	0,096
<b>Microorganismos aislado, n (%)</b>			
1. <i>E. coli</i>	18 (17)	64 (15,3)	0,673
2. <i>Streptococcus</i> spp.	7 (6,6)	50 (12)	0,114
3. <i>P. aeruginosa</i>	15 (14,2)	35 (8,4)	0,071
4. <i>Klebsiella</i> spp.	15 (14,2)	33 (7,9)	<b>0,046</b>
5. <i>E. faecium</i>	17 (16)	27 (6,5)	<b>0,001</b>
6. SCN	10 (9,4)	33 (7,9)	0,606
7. Enterobacterias BLEE	16 (15,1)	26 (6,2)	<b>0,003</b>
8. <i>E. faecalis</i>	5 (4,7)	31 (7,4)	0,326
9. SASM	5 (4,7)	28 (6,7)	0,453
10. SARM	5 (4,7)	20 (4,8)	0,977
11. <i>Bacteroides</i> spp.	3 (2,8)	20 (4,8)	0,595
12. <i>S. maltophilia</i>	12 (11,3)	11 (2,6)	<b>&lt;0,001</b>
13. <i>E. cloacae</i>	4 (3,8)	17 (4,1)	1
14. <i>A. baumannii</i>	4 (3,8)	14 (3,3)	0,769
15. <i>Clostridium</i> spp.	1 (0,9)	11 (2,6)	0,475
16. Otros anaerobios spp.	3 (2,8)	10 (2,4)	0,732
17. <i>Proteus</i> spp.	2 (1,9)	9 (2,2)	1
18. <i>P. aeruginosa</i> MR	5 (4,7)	5 (1,2)	<b>0,033</b>
19. <i>Morganella</i> spp.	1 (0,9)	6 (1,4)	1
20. <i>Enterococcus</i> spp.	0	5 (1,2)	0,588
21. <i>S. pneumoniae</i>	0	4 (1)	0,587

22. <i>Serratia</i> spp.	0	3 (0,7)	1
23. <i>S. pyogenes</i>	0	3 (0,7)	1
24. <i>H. influenzae</i>	0	3 (0,7)	1
25. <i>Alcaligenes</i> spp.	0	1 (0,2)	1
<b><u>Datos relativos al tratamiento con tigeciclina, n (%)</u></b>			
Días de tratamiento con tigeciclina, md (p25-p75)	6 (3-11)	6,5 (3-11)	0,628
Tratamiento dirigido	47 (44,3)	120 (28,7)	<b>0,002</b>
<b>Cumplimiento de la pauta</b>			
Dosis de carga confirmada	24 (22,6)	89 (21,3)	0,763
Dosis superior	5 (4,7)	20 (4,8)	0,977
Frecuencia incorrecta	2 (1,9)	5 (1,2)	0,634
Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina. md (p25-p75)	20,5 (6,75-42,25)	4 (0-18)	<b>&lt;0,001</b>
Número de antimicrobianos utilizados antes de tigeciclina, md (p25-p75)	3 (2-5)	2 (0-3)	<b>&lt;0,001</b>
Nº coantibióticos administrados, md (p25-p75)	1 (0-2)	1 (0-1)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de antimicrobianos previos a tigeciclina (rescate)	94 (88,7)	289 (69,1)	<b>&lt;0,001</b>
1. Penicilinas	47 (44,3)	141 (33,7)	<b>0,042</b>
2. Quinolonas	45 (42,5)	112 (26,8)	<b>0,002</b>
3. Carbapenémicos	53 (50)	99 (23,7)	<b>&lt;0,001</b>
4. Cefalosporinas	33 (31,1)	70 (16,7)	<b>0,001</b>
5. Linezolid	38 (35,8)	58 (13,9)	<b>&lt;0,001</b>
6. Aminoglucósidos	18 (17)	63 (15,1)	0,627
7. Metronidazol	13 (12,3)	64 (15,3)	0,429

8. Glucopéptidos	16 (15,1)	51 (12,2)	0,426
9. Clindamicina	13 (12,3)	48 (11,5)	0,823
10. Cotrimoxazol	18 (17)	13 (3,1)	<b>&lt;0,001</b>
11. Aztreonam	5 (4,7)	19 (4,5)	1
12. Colistina	6 (5,7)	16 (3,8)	0,416
13. Daptomicina	8 (7,5)	14 (3,3)	0,098
14. Macrólidos	3 (2,8)	7 (1,7)	0,431
15. Rifampicina	1 (0,9)	4 (1)	1
<b>Antibióticos administrados concomitantemente con tigeciclina</b>	71 (67)	213 (51)	<b>0,003</b>
1. Aminoglucósidos	16 (15,1)	60 (14,4)	0,847
2. Quinolonas	13 (12,3)	49 (11,7)	0,877
3. Carbapenémicos	27 (25,5)	24 (5,7)	<b>&lt;0,001</b>
4. Colistina	13 (12,3)	23 (5,5)	<b>0,014</b>
5. Penicilinas	10 (9,4)	26 (6,2)	0,243
6. Cefalosporinas	9 (8,5)	25 (6)	0,352
7. Aztreonam	6 (5,7)	18 (4,3)	0,602
8. Linezolid	4 (3,8)	14 (3,3)	0,769
9. Vancomicina	1 (0,9)	12 (2,9)	0,482
10. Metronidazol	6 (5,7)	9 (2,2)	0,093
11. Daptomicina	3 (2,8)	5 (1,2)	0,207
12. Cotrimoxazol	2 (1,9)	6 (1,4)	0,666
13. Clindamicina	0	0	
14. Rifampicina	1 (0,9)	2 (0,5)	0,493

15. Macrólidos	0	1 (0,2)	1
<b><u>Evolución de los pacientes, n (%)</u></b>			
<b>Evolución microbiológica</b>			
Erradicación	5 (4,7)	79 (18,9)	<0,001
Persistencia	56 (52,8)	54 (12,9)	<0,001
Indeterminado	45 (42,5)	285 (68,2)	<0,001
<b>Evolución clínica</b>			
Favorable	0	264 (63,2)	<0,001
Fracaso terapéutico	106 (100)	154 (36,8)	<0,001
Mortalidad cruda	106 (100)	7 (1,7)	<0,001
Mortalidad con tratamiento de tigeciclina activo	60 (56,6)	0	<0,001
<b><u>Flora emergente n (%)</u></b>			
Días desde inicio tigeciclina hasta aparición flora emergente, m (SD)	8,63 (7,59)	15,23 (11,89)	0,001
Aislamiento de flora emergente	38 (35,8)	91 (21,8)	0,003
1. <i>P. aeruginosa</i>	18 (17)	28 (6,7)	0,001
2. <i>Candida</i> spp.	16 (15,1)	26 (6,2)	0,003
3. <i>E. coli</i>	3 (2,8)	15 (3,6)	1
4. <i>Klebsiella</i> spp.	7 (6,6)	16 (3,8)	0,284
5. <i>E. cloacae</i>	2 (1,9)	10 (2,4)	1
6. <i>E. faecalis</i>	4 (3,8)	7 (1,7)	0,245
7. <i>Bacteroides</i> spp.	1 (0,9)	9 (2,2)	0,695
8. <i>Proteus</i> spp.	2 (1,9)	6 (1,4)	0,666
9. <i>S. maltophilia</i>	1 (0,9)	6 (1,4)	1

10. <i>Streptococcus</i> spp.	1 (0,9)	4 (1)	1
11. SASM	1 (0,9)	4 (1)	1
12. <i>Morganella</i> spp.	1 (0,9)	3 (0,7)	1
13. SCN	2 (1,9)	2 (0,5)	0,184
14. <i>A. baumannii</i>	1 (0,9)	2 (0,5)	0,493
15. Anaerobios spp.	1 (0,9)	1 (0,2)	0,364
16. <i>Serratia</i> spp.	2 (1,9)	0	<b>0,041</b>
17. <i>Providencia</i> spp.	0	1 (0,2)	1
18. SARM	0	1 (0,2)	1

m: media; SD: desviación estándar; md: mediana; p: percentil; SAPS II: *Simplified Acute Physiologic Score-II*; IPTB: infección piel y tejidos blandos; IIA: infección intraabdominal; ITU: infección del tracto urinario; SNC: sistema nervioso central; SCN: *Staphylococcus* spp. coagulasa negativo; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SASM: *S. aureus* sensible a metilina; SARM: *S. aureus* resistente a metilina; MR: multirresistente; EMA: Agencia Europea del Medicamento.





**Tabla 56. Regresión logística univariante de las variables estadísticamente significativas relacionadas con la mortalidad a los 60 días o menos tras el tratamiento antibiótico con tigeciclina**

Mortalidad ≤ 60 días	OR (IC 95%)	p
<b><u>Características clínicas de los pacientes</u></b>		
<b>Variables demográficas</b>		
Edad	1,024 (1,010-1,040)	<b>0,001</b>
Edad ≥65	2,278 (1,426-3,638)	<b>0,001</b>
<b>Índice Charlson agrupado</b>		
0	0,593 (0,372-0,945)	<b>0,028</b>
2	1,565 (1,014-2,414)	<b>0,043</b>
<b>Gravedad de los pacientes</b>		
SAPS II ingreso	1,070 (1,049-1,091)	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II ingreso >30	3,784 (2,402-5,959)	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II al inicio de tigeciclina	1,119 (1,093-1,146)	<b>&lt;0,001</b>
SAPS II al inicio de tigeciclina >30	9,351 (5,302-16,493)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tipo de paciente</b>		
Quirúrgico	0,226 (0,134-0,381)	<b>&lt;0,001</b>
Crítico	8,493 (5,303-13,6)	<b>&lt;0,001</b>
Médico	0,472 (0,278-0,8)	<b>0,005</b>
Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina	1,023 (1,015-1,032)	<b>&lt;0,001</b>
>5 días Estancia en el hospital desde la infección hasta inicio tigeciclina	4,201 (2,578-6,846)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de tigeciclina en UCI	8,493 (5,303-13,6)	<b>&lt;0,001</b>

Alergia a penicilina	0,545 (0,339-0,876)	<b>0,012</b>
<b><u>Datos relativos a la infección</u></b>		
<b>Foco de infección</b>		
<b>IPTB</b>	0,190 (0,103-0,351)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tracto respiratorio inferior</b>	3,914 (2,346-6,530)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sepsis origen desconocido</b>	2,108 (1,043-4,257)	<b>0,038</b>
<b>SNC</b>	3,399 (1,017-11,361)	<b>0,047</b>
<b>Foco múltiple</b>	2,172 (1,340-3,522)	<b>0,002</b>
<b>Infección nosocomial</b>	5,958 (3,385-10,485)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bacteriemia</b>	1,997 (1,217-3,276)	<b>0,006</b>
<b>Cumple indicaciones aprobadas por la EMA</b>	0,253 (0,162-0,395)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Uso <i>off label</i></b>	3,955 (2,534-6,173)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infección polimicrobiana</b>	1,663 (1,072-2,581)	<b>0,023</b>
<b>Infección por microorganismo desconocido</b>	0,473 (0,276-0,810)	<b>0,006</b>
<b>Días desde el ingreso hasta cultivos positivos</b>	1,027 (1,014-1,040)	<b>&lt;0,001</b>
<b>&gt;3 días desde el ingreso hasta cultivos positivos</b>	4,350 (2,441-7,749)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Microorganismos aislados</b>		
<b><i>Klebsiella</i> spp</b>	1,923 (1,002-3,690)	<b>0,049</b>
<b><i>E. faecium</i></b>	2,766 (1,445-5,293)	<b>0,002</b>
<b>Enterobacterias BLEE</b>	2,680 (1,380-5,204)	<b>0,004</b>
<b><i>S. maltophilia</i></b>	4,723 (2,022-11,033)	<b>&lt;0,001</b>
<b><i>P. aeruginosa</i> MR</b>	4,089 (1,162-14,395)	<b>0,028</b>
<b><u>Datos relativos al tratamiento con tigeciclina</u></b>		

Tratamiento dirigido	1,978 (1,277-3,065)	<b>0,002</b>
Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina	1,023 (1,015-1,032)	<b>&lt;0,001</b>
>5 Días de tratamiento antimicrobiano previo a tigeciclina	4,201 (2,578-6,846)	<b>&lt;0,001</b>
Número de antimicrobianos utilizados antes de tigeciclina	1,295 (1,175-1,427)	<b>&lt;0,001</b>
>1 antimicrobianos utilizados antes de tigeciclina	2,713 (1,655-4,446)	<b>&lt;0,001</b>
Nº coantibióticos administrados	1,574 (1,250-1,982)	<b>&lt;0,001</b>
>1 coantibióticos administrados	2,631 (1,6-4,328)	<b>&lt;0,001</b>
Uso de antimicrobianos previos tigeciclina (rescate)	3,497 (1,852-6,602)	<b>&lt;0,001</b>
Penicilinas	1,565 (1,014-2,414)	<b>0,043</b>
Quinolonas	2,016 (1,296-3,135)	<b>0,002</b>
Carbapenémicos	3,222 (2,07-5,016)	<b>&lt;0,001</b>
Cefalosporinas	2,247 (1,384-3,649)	<b>0,001</b>
Linezolid	3,469 (2,137-5,629)	<b>&lt;0,001</b>
Cotrimoxazol	6,372 (3,011-13,486)	<b>&lt;0,001</b>
Antibióticos administrados concomitantemente con tigeciclina	1,952 (1,247-3,056)	<b>0,003</b>
Carbapenémicos	5,611 (3,077-10,230)	<b>&lt;0,001</b>
Colistina	2,401 (1,172-4,915)	<b>0,017</b>
<b><u>Evolución de los pacientes</u></b>		
<b>Evolución microbiológica</b>		
Erradicación	0,212 (0,084-0,539)	<b>0,001</b>
Persistencia	7,550 (4,688-12,159)	<b>&lt;0,001</b>

<b>Indeterminado</b>	0,344 (0,222-0,533)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Aparición de flora emergente</b>	2,008 (1,268-3,181)	<b>0,003</b>
<b>Días desde inicio tigeciclina hasta aparición flora emergente</b>	0,919 (0,868-0,973)	<b>0,004</b>
<b>&gt;10 Días desde inicio tigeciclina hasta aparición flora emergente</b>	0,301 (0,137-,0,663)	<b>0,003</b>
<b><u>Flora emergente</u></b>		
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	2,849 (1,509-5,380)	<b>0,001</b>
<b><i>Candida spp.</i></b>	2,680 (1,380-5,204)	<b>0,004</b>

**SAPS II: *Simplified Acute Physiologic Score-II*; IPTB: infección piel y tejidos blandos; SNC: sistema nervioso central; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; MR: multirresistente; EMA: Agencia Europea del Medicamento.**