PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 18-2021

TIGECICLINA
50 mg inyectable

TRATAMIENTO DE RESCATE A INFECCIONES POR ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIRRESISTENTE SIN BACTEREMIA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME)

Lima, Abril de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos - ***UFURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Ponce Fernández
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Tigeciclina 50 mg inyectable para el tratamiento de rescate a infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente sin bacteremia. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 18-2021. Lima, Perú. Abril de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 5

II. DATOS DE LA SOLICITUD 5

III. DATOS DEL MEDICAMENTO 5

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 5

a. PREGUNTA CLÍNICA 5

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 6

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 7

5.1 EPIDEMIOLOGIA 8

5.2 TERAPIA 9

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO SOLICITADO 9

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS 9

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS 10

FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA 12

VII. TRATAMIENTO 12

a. SUMARIOS 12

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA Y/O PROTOCOLOS 13

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 14

META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS (MA/RS) 15

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECA) 25

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD 25

a. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 25

b. META-ANÁLISIS, REVISIONES SISTEMÁTICAS Y ECAS 26

c. VIGILYZE 28

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 30

XI. EVIDENCIA DE CONSUMO 30

XII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO 32

a. AGENCIAS REGULADORAS 32

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 34

XIII. RESUMEN 34

XIV. CONCLUSIONES 35

I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), del Seguro Social de Salud (EsSalud), solicita a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), incluir en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), el medicamento Tigeciclina 50 mg inyectable, como tratamiento de rescate a infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente sin bacteremia.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Tigeciclina 50mg inyectable
Indicación específica:	Tratamiento de rescate a infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente sin bacteremia
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) - EsSalud
Número de casos anuales:	No especifica

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Tigeciclina
Formulación	Tigeciclina 50 mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario[1]:	Se encontró 07 registros sanitarios vigentes de Tigeciclina 50 mg inyectable (EE03398, EE04712, EE05552, EE06258, EE08039, EE08656, EE09117)
Alternativas en el PNUME[2]:	Colistina (como colistimetato sódico) 150mg inyectable

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será Tigeciclina inyectable más eficaz, efectiva y segura que Colistina presente en el PNUME, para el manejo de pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente sin bacteremia?

P	Paciente que necesita terapia de rescate a infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente sin bacteremia
I	Tigeciclina
C	Colistina
O	Respuesta microbiológica, Calidad de vida, Eventos adversos Mortalidad

[1] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Registro de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso: Febrero 2021.
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: Febrero 2021.

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, Medscape, Medline, The Cochrane Library, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, Registro Sanitario de productos farmacéuticos de la DIGEMID.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice.

Términos de búsqueda
Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados en los últimos 10 años.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	**Árbol de búsqueda** ("Intraabdominal Infections"[Mesh] OR "Acinetobacter"[Mesh] OR "Acinetobacter baumannii"[Mesh] OR "Acinetobacter Infections" OR "Acinetobacter baumannii Infections") AND ("Tigecycline"[Mesh] OR "Tygacil" OR "Tetracyclines") AND ("Colistin"[Mesh] OR "Polymyxin E" OR "Polymyxins" OR "Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action] OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "antibiotics") AND ("multiresistant" OR "multi-resistant" OR "multiresistant strains" OR "resistant" OR "resistance" OR "MDR" OR "XDR") **Fecha de búsqueda:** 10 de mayo 2021 Resultados totales: 420 <u>Filtros:</u> Últimos 10 años: 285 Meta-Analysis / Systematic Reviews: 09 Randomized Controlled Trial: 05	**MET/RS: 03** **RCT: 00**

[3] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La resistencia a los antibióticos es en la actualidad una de las mayores amenazas para la salud mundial[4]. Se desarrolla y se comporta en forma acumulativa en diferentes especies, tiende a la multirresistencia y es detectable tanto en los hospitales como en la comunidad[5].

Talbot et al., en el 2006[5], publicaron una lista de bacterias resistentes a la mayoría de antibióticos disponibles. Estos microorganismos multirresistentes son el *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina, *Escherichia coli, Klebsiella spp., Acinetobacter baumannii, Enterococcus faecium* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Acinetobacter baumannii es un cocobacilo gramnegativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positiva, oxidasa positiva, e inmóvil, que en los últimos años ha pasado de ser considerado un microorganismo de poca relevancia clínica, a convertirse en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, por lo que constituye un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales multirresistentes[4] de todo el mundo, especialmente en pacientes en estado crítico. Posee la capacidad de adaptarse a varios ambientes y permanecer en superficies del ambiente hospitalario, como son pisos, lavaderos, manijas de las puertas y humidificadores, entre otros. Esta característica, combinada con la resistencia simultánea que desarrolla a varios antibióticos contribuye a su capacidad de diseminación en los hospitales[6].

El amplio espectro de definiciones de multirresistencia, comprende desde la definición de *Acinetobacter baumannii* multirresistente (AB-MDR) como aquel que muestra resistencia al menos a dos de los antibióticos más utilizados (cefalosporinas antipseudomónicas, carbapenemes antipseudomónicos, fluorquinolonas, aminoglucósidos, sulbactam), hasta aquella en la que el término describe aislamientos con resistencia a todos menos uno de los antibióticos testados (habitualmente polimixinas)[4].

Se considera generalmente que *A. baumannii* es un microorganismo de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos. Se han identificado múltiples factores de riesgo para la adquisición de infecciones por este microorganismo, entre los que se incluyen enfermedad de base grave, ventilación mecánica prolongada, antibioticoterapia previa, colonización anterior por *Acinetobacter baumannii* y estancia prolongada en la UCI[4]. Así como, la presencia de dispositivos invasivos en el paciente (p. ej. catéteres centrales, tubos endotraqueales), ya que los microrganismos se adhieren a dichos dispositivos y posteriormente invaden al huésped susceptible desarrollando el proceso infeccioso asociado al cuidado en salud. Una vez establecidos, estos microorganismos se asocian a un aumento importante tanto de infecciones (herida quirúrgica [9%], vías urinarias [14%], torrente sanguíneo primario [18%] y enfermedades respiratorias [59%])[7].

[4] Barletta Farías Roberto, Pérez Ponce Leonardo, Castro Vega Gabriela, Pujol Pérez Misael, Barletta del Castillo Jorge, Dueñas Pérez Yeny. Acinetobacter baumannii multirresistente: un reto para la terapéutica actual. Medisur [Internet]. 2018 Abr [citado 2021 Abr 23]; 16(2):322-334. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000200015&lng=es

[5] Díaz-Tello J, et al. Sensibilidad antimicrobiana de la microbiota ambiental de las unidades de cuidados intensivos de un hospital peruano. [En línea]. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2017 Vol 34 (1). Fecha de última Revisión: 11/01/2017 [Fecha de consulta: 23 Abr 2021]. URL disponible en: https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2709/2706

[6] Chávez Mónica, Gómez Romel F, Cabrera Cristina E, Esparza Mario. Patrones de resistencia a antibióticos de Acinetobacter baumannii en un hospital de Colombia. An. Fac. med. [Internet]. 2015 Ene [citado 2021 Abr 24]; 76(1):21-26. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000200004

[7] Lemos et al. Mortalidad por Acinetobacter baumannii en UCI. Colombia. [Internet]. Rev Panam Salud Publica 30(4), 2011 [citado 2021 Abr 24]. Disponible en: https://scielosp.org/pdf/rpsp/2011.v30n4/287-294/es

5.1 EPIDEMIOLOGIA

Desde el punto de vista epidemiológico es importante determinar los mecanismos de transmisión de la bacteria y definir los patrones de transmisión en los brotes hospitalarios para elaborar estrategias de control, tomar conductas terapéuticas y de intervención para limitar el impacto clínico de estas infecciones. El abordaje precoz y efectivo de un brote, permite limitar el número de casos y prevenir su aparición en el futuro[8].

Desde la pasada década, *Acinetobacter baumannii* ha aumentado significativamente su prevalencia y, con ella, los mecanismos de resistencia. Según el último Estudio Nacional de Vigilancia en Infección Nosocomial realizado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades e Infecciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC, citado por Hart Casares y colaboradores), los mecanismos de resistencia que ha logrado desarrollar *A. Baumannii*, ocupan los primeros lugares como causantes de infecciones nosocomiales que afectan a pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

En más de 300 hospitales de los Estados Unidos de América, las proporciones de resistencia a carbapenémicos en 3601 aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, aumentaron de 9 % en 1995 a 40 % en 2004. En España se han llevado a cabo dos estudios multicéntricos en los años 2000 y 2010, cuyos datos de sensibilidad a los antimicrobianos denotaron que la resistencia a carbapenémicos aumentó significativamente entre 2000 y 2010, así como las tasas de resistencia a ceftazidima, piperacilina y colistina.

El Perú no es la excepción, según el estudio de Fernández en el 2016, en que se observó que, en los cultivos de secreción endotraqueal en la unidad de cuidados intensivos de un hospital de Lima, el *Acinetobacter Baumannii* fue la bacteria más frecuentemente aislada, con un 28%, superando a otras bacterias como *Pseudomona aeuriginosa* y *Klebsiella pneumonia* con 22 y 14% respectivamente[9]. En cuanto a la información sobre resistencia y susceptibilidad en nuestro país es limitada y baja calidad, una carta al editor de Castillo del 2019[10], refiere que más del 50% de los aislamientos de hemocultivos de Acinetobacter en cinco hospitales de Lima, durante el periodo del 2008 al 2013, fueron resistentes a ciprofloxacina, ceftriaxona, cefepime, amikacina, gentamicina, piperacilina-tazobactam, imipenem y meropenem, pero sólo 10% fueron resistentes a tetraciclina. Cuarenta y seis de los 79 aislamientos de *A. baumannii* (58.2%) distribuidos en cuatro hospitales fueron no susceptibles a meropenem y/o imipenem.

Actualmente es clasificado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), como uno de los seis más importantes microorganismos multirresistentes a nivel mundial.

[8] Chávez Mónica, Gómez Romel F, Cabrera Cristina E, Esparza Mario. Patrones de resistencia a antibióticos de Acinetobacter baumannii en un hospital de Colombia. An. Fac. med. [Internet]. 2015 Ene [citado 2021 Abr 24]; 76(1):21-26. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000200004

[9] Fernández D, García C, Zegarra J, Granados, L. Susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de secreción endotraqueal en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nacional de Lima. Revista Médica Herediana. (Internet) 2017. (Consultado 23 de abril de 2021); Vol. 28 Disponible: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2017000400004

[10] Castillo, Yanet et al. Bacteriemia por Acinetobacter baumannii productor de oxacilinasa en hospitales de Lima, Perú. Rev. perú. med. exp. salud publica [online]. 2019, vol.36, n.2 [citado 2021-05-17], pp.364-366. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342019000200031&script=sci_arttext . ISSN 1726-4634. http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.4152

5.2 TERAPIA

La creciente aparición de bacterias resistentes al tratamiento en el ámbito intrahospitalario, se ha asociado al frecuente uso de antibióticos de amplio espectro y a la elevada incidencia de pacientes con infecciones graves, situación preocupante para toda la comunidad científica, ya que no se ha llegado a concretar un tratamiento que pueda ser efectivo a la variabilidad de cepas de *Acinetobacter baumannii* existentes. De ello se deriva el interés que reviste conocer los mecanismos que permiten a *Acinetobacter baumannii* desarrollar su multirresistencia, y los fármacos que actúan con mayor eficacia sobre este microorganismo.

Las cepas de *Acinetobacter baumannii* poseen varios mecanismos de resistencia, como la inhibición del antibiótico por β-lactamasas, disminución de la permeabilidad de los antibióticos por pérdidas de porinas, presencia de bombas de expulsión y la alteración del sitio de acción del fármaco, lo que lo convierte en un verdadero ejemplar de las infecciones nosocomiales multirresistentes.

La elección del tratamiento empírico y definitivo apropiado en infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (AB-MDR) es difícil, pero de gran importancia. El tratamiento empírico y definitivo adecuado se asociaba estadísticamente con menor mortalidad, especialmente con el uso de combinaciones de antibióticos. Imipenem ha sido el estándar para el tratamiento, sin embargo, la frecuente aparición de resistencia a los antimicrobianos más comúnmente usados en las infecciones causadas por *A. baumannii,* incluyendo imipenem, ha motivado la evaluación in vitro e in vivo de la actividad de diferentes antibióticos[11]. Teniendo en cuenta la alta sensibilidad que muestran las cepas de AB-MDR ante estos fármacos, es recomendable la utilización de colistina y tigeciclina como primera línea, aunque siempre es válida la utilización de otros fármacos, así como la combinación entre estos[12].

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO SOLICITADO

Grupo Farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, tetraciclinas, código ATC: J01AA12.[13]

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

a. Mecanismo de acción

Tigeciclina, un antibiótico del grupo de las glicilciclinas, actúa inhibiendo la traducción de proteínas en las bacterias uniéndose a la subunidad ribosomal 30S y bloqueando la entrada de moléculas amino-acil ARNt al sitio A del ribosoma, impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas.

De forma general, la tigeciclina se considera un agente bacteriostático. Con un valor 4 veces superior a la Concentración mínima inhibitoria (CMI), la tigeciclina produjo una reducción logarítmica de 2 en el recuento de colonias de *Enterococcus spp., Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

[11] Hernández A, et al. Acinetobacter baumanii multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. [En línea]. Rev Esp Quimioter 2010;23(1):12-19. [Fecha de consulta: 23 abr 2021]. URL disponible en: https://seq.es/seq/0214-3429/23/1/hernandez.pdf
[12] Barletta Farías Roberto, Pérez Ponce Leonardo, Castro Vega Gabriela, Pujol Pérez Misael, Barletta del Castillo Jorge, Dueñas Pérez Yeny. Acinetobacter baumannii multirresistente: un reto para la terapéutica actual. Medisur [Internet]. 2018 Abr [citado 2021 Abr 23]; 16(2):322-334. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000200015&lng=es
[13] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tygacil 50 mg polvo para solución para perfusión [En línea]. Fecha de última revalidación: 22 de febrero de 2016. [Fecha de consulta: 24 abril 2021]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06336001/FT_06336001.html

b. Mecanismo de resistencia

La tigeciclina no se ve afectada por los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas. La tigeciclina es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas: la protección ribosomal y las bombas de flujo. Se ha observado resistencia cruzada entre la tigeciclina y aislamientos de Enterobacteriaceae resistentes a la minociclina debido a bombas de flujo de multirresistencia. Debido a su mecanismo de acción, no es de esperar que tigeciclina presente resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos.

La tigeciclina es vulnerable a las bombas de flujo multifármacos codificadas cromosómicamente de Proteeae y de Pseudomonas aeruginosa. Los microorganismos de la familia Proteeae (*Proteus spp., Providencia spp.,* y *Morganella spp*.) son generalmente menos sensibles a tigeciclina que otras Enterobacteriaceae. La disminución de la sensibilidad en ambos grupos se ha atribuido a la sobreexpresión de la bomba de flujo multifármacos no específica AcrAB.

c. Sensibilidad

Entre las especies para las cuales una resistencia adquirida puede ser un problema, tenemos al *Acinetobacter baumannii*, aerobio gramnegativo.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

a. Absorción

Tigeciclina se administra de forma intravenosa y por lo tanto presenta un 100% de biodisponibilidad.

b. Distribución

La unión a proteínas plasmáticas in vitro de tigeciclina es aproximadamente de entre un 71 % y un 89 %, a las concentraciones observadas en los ensayos clínicos (0.1 a 1.0 µg/ml). Estudios farmacocinéticos en animales y en humanos han demostrado que la tigeciclina se distribuye ampliamente a los tejidos.

En seres humanos, el promedio del volumen de distribución de tigeciclina en estado estacionario es de 500 a 700 L (de 7 a 9 L/kg), lo que indica que tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos.

No se dispone de datos sobre si la tigeciclina atraviesa la barrera hematoencefálica en seres humanos.

En estudios de farmacología clínica en los que se utilizó la pauta de 100 mg de tigeciclina seguidos de 50 mg cada 12 horas se obtuvo una concentración máxima (Cmax) sérica en estado estacionario de 866±233 ng/mL cuando tigeciclina se administró mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos y de 634±97 ng/mL cuando se administró mediante perfusión intravenosa durante 60 minutos.

c. Biotransformación

Se estima que, en promedio, menos de un 20 % de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. En voluntarios sanos varones, tras la administración de 14C-tigeciclina, se observó que la tigeciclina inalterada fue el primer material marcado con 14C recuperado en orina y en heces.

Estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por las siguientes 6 isoformas del citocromo P450 (CYP): 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, y 3A4. Además, la tigeciclina no mostró NADPH-dependencia en la inhibición de CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 Y CYP3A, lo que sugiere que no produce una inhibición de las mencionadas enzimas mediante su unión al sitio activo de las mismas.

d. Eliminación

La recuperación de la radiactividad total en heces y orina después de la administración de 14C-tigeciclina indica que el 59 % de la dosis es eliminada por excreción biliar/fecal, y el 33 % se excreta por orina. Globalmente, la ruta primaria de eliminación de tigeciclina es la excreción biliar de tigeciclina inalterada. La glucuronidación y la excreción renal de tigeciclina inalterada son rutas secundarias.

El aclaramiento total de tigeciclina tras una perfusión intravenosa es de 24 L/h. El aclaramiento renal es aproximadamente el 13% del aclaramiento total. La tigeciclina muestra una eliminación poliexponencial en el suero con una semivida de eliminación terminal media de 42 horas tras dosis múltiples, aunque existe una alta variabilidad interindividual.

Poblaciones especiales

- Insuficiencia hepática: La disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se vio alterada en pacientes con insuficiencia hepática leve. Sin embargo, el aclaramiento sistémico de tigeciclina se redujo entre un 25 % y un 55% y la semivida de tigeciclina se prolongó entre un 23 % y un 43% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child Pugh B y C).

- Insuficiencia renal: La disposición farmacocinética de una dosis única de tigeciclina no se vio alterada en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, n=6). En caso de insuficiencia renal grave, el AUC fue un 30 % más elevado que en sujetos con una función renal normal.

- Pacientes de edad avanzada: No se observaron diferencias globales en la farmacocinética entre sujetos sanos de edad avanzada y sujetos más jóvenes.

- Población pediátrica: Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la tabla que aparece a continuación:

Dosis normalizada a 1 mg/kg Media ± DS de Tigeciclina Cmax y AUC en niños			
Edad (años)	**N**	**Cmax (ng/ml)**	**AUC (ng•h/ml)***
Dosis única			
8 - 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
Dosis múltiple			
8 - 11	42	1911± 3032	2404 ± 1000
*Dosis única $AUC_{0-\infty}$ y dosis múltiple AUC_{0-12}			

FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA

Tigeciclina se debe administrar únicamente mediante perfusión intravenosa durante 30-60 minutos. En el caso de los pacientes pediátricos, la tigeciclina se debe administrar preferiblemente mediante perfusión de 60 minutos de duración.

- Adultos: 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 periodo 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.

- Niños y adolescentes (de 8 a 17 años de edad): Tigeciclina solo se debe utilizar para el tratamiento de pacientes de 8 años de edad y mayores, después de haber consultado a un médico con la debida experiencia en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

- Niños de 8 a <12 años de edad: 1,2 mg/kg de tigeciclina por vía intravenosa cada 12 horas hasta una dosis máxima de 50 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días.

- Adolescentes de 12 a <18 años de edad: 50 mg de tigeciclina cada 12 horas durante un periodo de 5 a 14 días.

- Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

- Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada (Child Pugh A y Child Pugh B). En pacientes (incluidos pacientes pediátricos) con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe reducirse en un 50 %. La dosis para adultos debe reducirse a 25 mg cada 12 horas, administrados tras la dosis inicial de 100 mg. Los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) deben tratarse con precaución, vigilando su respuesta al tratamiento.

- Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes en hemodiálisis.

- Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tigeciclina en niños menores de 8 años. No se dispone de datos. Tigeciclina no se debe utilizar en niños menores de 8 años ya que puede producir decoloración en la dentadura.

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Uptodate[14]:
(Ultima actualización: 1 mayo, 2021)

Para los pacientes con infecciones debidas a Acinetobacter altamente resistente a los medicamentos, las opciones terapéuticas generalmente se limitan a polimixinas (colistina y

[14] Kanafani K. UpToDate®. Acinetobacter infection: Treatment and prevention. Fecha de actualización: 1 de mayo de 2021. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: 22 de abril]. URL disponible en: http://www.uptodate.com/

polimixina B) y posiblemente ciertas tetraciclinas (minociclina y tigeciclina). Para estos pacientes, sugerimos utilizar un segundo agente además de uno de estos (Grado 2C).
Debido a la posibilidad de resistencia emergente a los antibióticos durante el tratamiento, es importante la monitorización continua del paciente para detectar un empeoramiento clínico después de la mejoría inicial.

Dynamed[15]
(Ultima actualización: 17 marzo, 2021)

El tratamiento para *A. baumannii* resistente a múltiples fármacos y muy resistente a los fármacos depende de los datos de susceptibilidad y las opciones de epidemiología local incluyen la terapia combinada con colistina o un aminoglucósido combinado con ampicilina/sulbactam, o tigeciclina o minociclina.

Duración del tratamiento generalmente similar a las infecciones causadas por otros bacilos gramnegativos.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA Y/O PROTOCOLOS

American Society of Transplantation Infectious Diseases (ASTID, 2019)[16]

Usa los actuales límites de CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) o EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) para carbapenémicos.

Organismo	Recomendación	Calificación
Acinetobacter baumannii resistente a carbapenémicos	<u>Régimen preferido:</u> • Terapia combinada con un carbapenem más colistina o polimixina B	Fuerte, alto
	<u>Regímenes alternativos:</u> Monoterapia con: • Ampicilina / sulbactam si es susceptible (dosis de sulbactam ≥9 g al día, dosis ajustada para el aclaramiento de creatinina)	Fuerte, alto
	• Minociclina	Débil, bajo

La tigeciclina demuestra actividad *in vitro* contra *A. baumannii*. Ni CLSI ni EUCAST han establecido límites, aunque se ha propuesto una CIM ≤ 2 µg/ml. Los ensayos clínicos que evalúan específicamente la tigeciclina para el tratamiento de las infecciones *por Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, son limitados. Así mismo, se ha asociado con falta de aclaramiento microbiológico, desarrollo de resistencia y escasa supervivencia. El análisis agrupado de los datos de ensayos clínicos disponibles, incluidas las infecciones por AB-MDR, incorporó números muy pequeños y las tasas de curación citadas dependieron del tipo de infección con las tasas de éxito más altas para las infecciones intraabdominales y las infecciones de la piel y los tejidos blandos.

[15] DynaMed. Acinetobacter Infections. EBSCO Information Services. Accessed April 25, 2021. https://www.dynamed.com/condition/acinetobacter-infections
[16] Pouch SM, Patel G; AST Infectious Diseases Community of Practice. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in solid organ transplant recipients-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13594. doi: 10.1111/ctr.13594. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31102483.

Infectious Diseases Society of America (IDSA, 2017)[17]

Para los pacientes con ventriculomeningitis por Acinetobacter, se debe iniciar el tratamiento empírico con meropenem (fuerte, moderado). Si se sospecha resistencia a los carbapenémicos, se recomienda una combinación de colistimetato de sodio o polimixina B por vía intravenosa e intraventricular (fuerte, moderado). Estos agentes deben reservarse para pacientes con infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes o en aquellos que fracasaron en la terapia con agentes intravenosos estándar.

Table 1. Recommended Antimicrobial Therapy in Patients With Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis Based on Isolated Pathogen and In Vitro Susceptibility Testing

Microorganism	Standard Therapy	Alternative Therapies
Staphylococci[a]		
Methicillin sensitive	Nafcillin or oxacillin	Vancomycin
Methicillin resistant	Vancomycin	Daptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole, or linezolid
Propionibacterium acnes	Penicillin G	Third-generation cephalosporin,[b] vancomycin, daptomycin, or linezolid
Streptococcus pneumoniae		
Penicillin MIC ≤0.06 μg/mL	Penicillin G	Third-generation cephalosporin[b]
Penicillin MIC ≥0.12 μg/mL		
Cefotaxime or ceftriaxone MIC <1.0 μg/mL	Third-generation cephalosporin[b]	Cefepime or meropenem
Cefotaxime or ceftriaxone MIC ≥1.0 μg/mL	Vancomycin plus a third-generation cephalosporin[b,c]	Moxifloxacin[d]
Pseudomonas aeruginosa	Cefepime, ceftazidime, or meropenem	Aztreonam or ciprofloxacin
Haemophilus influenzae		
β-lactamase negative	Ampicillin	Third-generation cephalosporin,[b] cefepime, or a fluoroquinolone
β-lactamase positive	Third-generation cephalosporin[b]	Cefepime, aztreonam, or a fluoroquinolone
Extended spectrum β-lactamase-producing gram-negative bacilli	Meropenem	Cefepime or a fluoroquinolone
Acinetobacter baumannii	Meropenem	Colistin (usually formulated as colistimethate sodium)[e] or polymyxin B[e]
Other Enterobacteriaceae[f]	Third-generation cephalosporin[b]	Meropenem, aztreonam, trimethoprim-sulfamethoxazole, or ciprofloxacin
Candida species[g]	Lipid formulation of amphotericin B ± flucytosine	Fluconazole or voriconazole
Aspergillus species	Voriconazole	Lipid formulation of amphotericin B or posaconazole

Abbreviation: MIC, minimal inhibitory concentration.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

Según el árbol de búsqueda establecido, incluyendo palabras claves y relacionadas a la pregunta PICO, se encontró un total de 420 referencias en PubMed, haciendo un filtro de las publicaciones de los últimos 10 años, obtuvimos un total de 285 referencias, de los cuales 09 son Meta-análisis y Revisiones sistemáticas (MA/RS), y 05 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs).

[17] Allan R. Tunkel, Rodrigo Hasbun, Adarsh Bhimraj, Karin Byers, Sheldon L. Kaplan, W. Michael Scheld, Diederik van de Beek, Thomas P. Bleck, Hugh J.L. Garton, Joseph R. Zunt, 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis, Clinical Infectious Diseases, Volume 64, Issue 6, 15 March 2017, Pages e34–e65, https://doi.org/10.1093/cid/ciw861 URL: https://academic.oup.com/cid/article/64/6/e34/2996079

META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS (MA/RS)

Se encontraron 09 resultados:

N°	Autor (año)	Tipo	¿Responde a PICO? (Si/No)	Observación
1	Mei H (2019)	RS y MAR	Si	Se incluye en este informe
2	Chen (2019)	RS y MA	No	No se incluye en este informe, por otros patógenos en estudio.
3	Kengkla K (2018)	RS y MAR	Si	Se incluye en este informe
4	Li J (2017)	RS y MA	No	No se incluye en este informe, por estudiar otra condición clínica
5	Ni W (2016)	RS y MAR	Si	Se incluye en este informe
6	Falagas M (2016)	RS	No	No se incluye en este informe, por estudiar otros medicamentos.
7	Heizmann W (2013)	Revisión	No	No se incluye en este informe, por ser de baja calidad y ser subvencionada por una empresa farmacéutica.
8	Bassetti M (2013)	Revisión	No	No se incluye en este informe, por ser de baja calidad y ser subvencionada por una empresa farmacéutica.
9	Ekkerman (2013)	Revisión	No	No se incluye en este informe, por ser de baja calidad y ser subvencionada por una empresa farmacéutica.

** MAR= Meta-análisis en red*

MEI H (2019)[18]

Evaluaron de manera integral la eficacia y seguridad de la tigeciclina en el tratamiento de la neumonía inducida por AB-MDR; se realizó esta revisión sistemática y meta-análisis con el fin de proporcionar información valiosa sobre una mejor aplicación de los antimicrobianos en las terapias antiinfecciosas. De un total de 1024 resultados, sólo se incluyeron 10 estudios, un estudio prospectivo (84 pacientes) y nueve estudios retrospectivos (1377 pacientes).

Respecto a la **respuesta clínica**, generalmente, el grupo de tigeciclina mostró respuestas clínicas similares al grupo de control (OR = 1.04, IC95% 0.60–1,81, I^2 = 59%, P = 0.89). El análisis de subgrupos mostró patrones diferentes. En comparación con los regímenes basados en colistina, la respuesta clínica en el grupo de tigeciclina mostró una tendencia decreciente (un total de 339 pacientes, OR = 0,62, IC95% 0.35-1,09, I^2 = 26%, P = 0,10). Mientras tanto, la respuesta clínica a los regímenes basados en tigeciclina fue numéricamente más alta que a los regímenes de carbapenem o sulbactam (un total de 318 pacientes, OR = 1,39, IC95% = 0,83–2,33, I^2 = 9%, P = 0,21). La siguiente figura muestra la

[18] Mei H, Yang T, Wang J, Wang R, Cai Y. Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR Acinetobacter baumannii: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2019 Dec 1;74(12):3423-3431. doi: 10.1093/jac/dkz337. PMID: 31377765.

respuesta clínica de los regímenes basados en tigeciclina en comparación con otros regímenes basados en antibióticos.

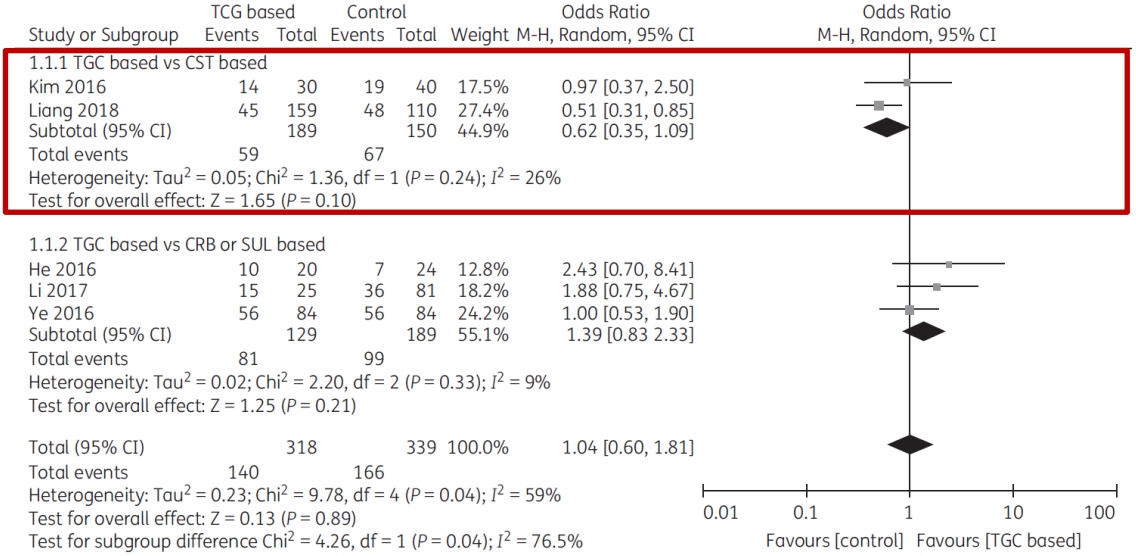


Figure 2. Clinical response of tigecycline (TGC)-based regimens compared with colistin (CST)-based and carbapenem (CRB)/sulbactam (SUL)-based regimens (in five controlled studies).

Respecto a la **respuesta microbiológica**, se pudo observar que la tasa de erradicación en el grupo de tigeciclina fue significativamente menor que en el grupo de control (OR = 0,43, IC95% 0,27-0,66, I^2 = 0%, P = 0,0001). Se observó la misma situación para el subgrupo de regímenes basados en tigeciclina en comparación con los regímenes de carbapenem o sulbactam (un total de 212 pacientes, OR = 0,36, IC95% 0,20-0,65, I^2 = 0%, P = 0,0007). Las tasas de erradicación para los regímenes basados en tigeciclina o tigeciclina/colistina fueron numéricamente más bajas que para el grupo basado en colistina (grupo basado en tigeciclina versus grupo basado en colistina, un total de 70 pacientes, OR = 0,71, IC95% 0,24-2,10, p = 0,54; grupo de tigeciclina/ colistina versus grupo a base de colistina, un total de 130 pacientes, OR = 0,44, IC del 95% = 0,19-1,02, P = 0,06). La siguiente figura muestra comparaciones de respuesta microbiológica entre diferentes regímenes de tratamiento.

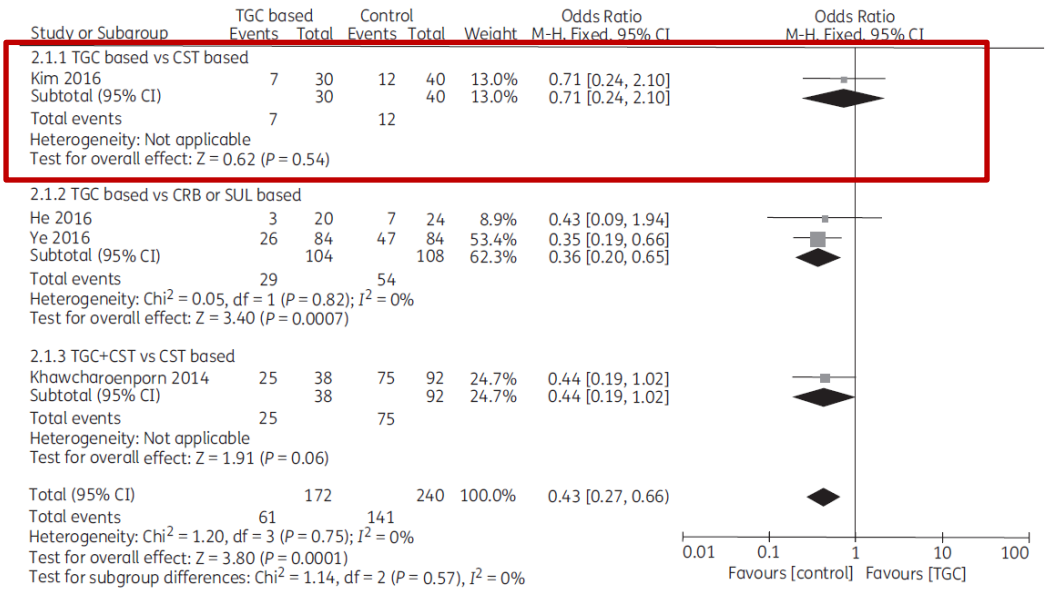


Figure 3. Microbiological response of different treating regimens (in four controlled studies). TGC, tigecycline; CST, colistin; CRB, carbapenem; SUL, sulbactam.

Respecto a la **mortalidad en la UCI** (3 estudios, 368 pacientes), no solo no se encontró un mayor riesgo para los regímenes basados en tigeciclina, sino que la tasa de mortalidad disminuyó en comparación con los regímenes de colistina, aunque no hubo diferencias significativas (OR = 0,66, IC95% 0,42-1,04, I^2 = 37%, P = 0,08). La siguiente figura ilustra las comparaciones de mortalidad en la UCI entre los regímenes basados en tigeciclina y colistina.

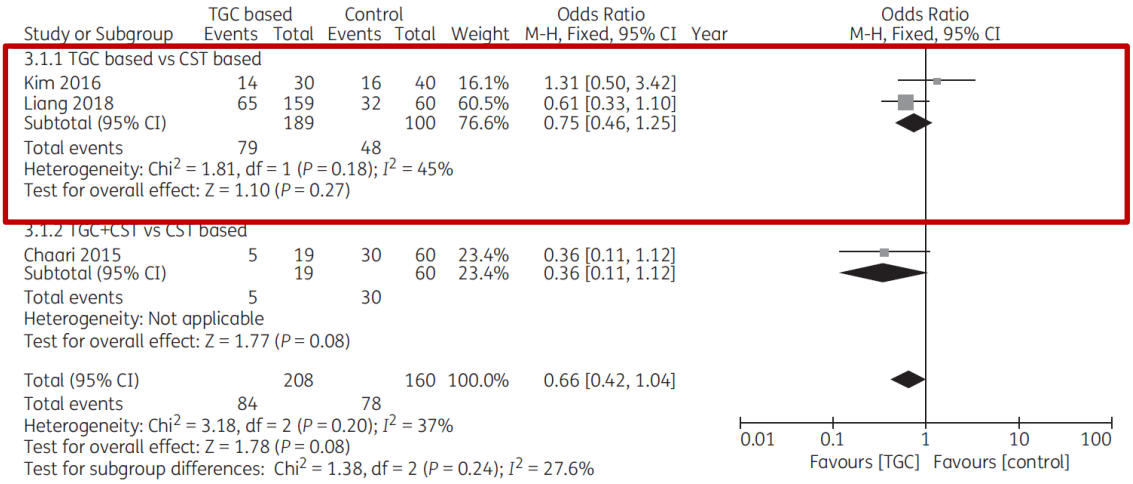
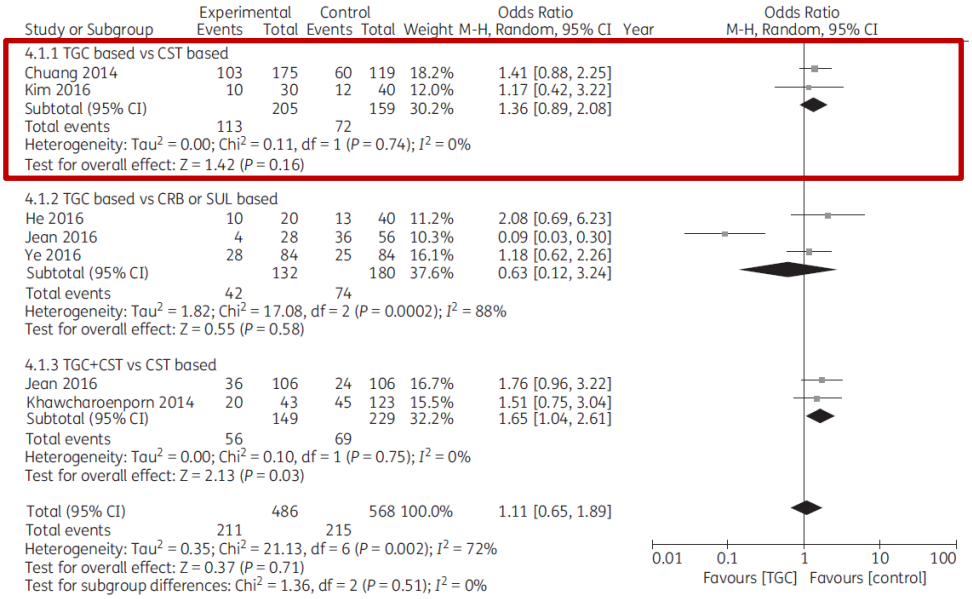


Figure 5. ICU mortality of tigecycline (TGC)-based regimens compared with colistin (CST)-based regimens (in three studies).

Respecto a la **mortalidad en >28 días** (7 estudios 1054 pacientes), los resultados del meta-análisis no mostraron diferencias significativas entre el grupo de tigeciclina y el grupo de control (OR = 1,11, IC95% 0,65–1,89, I^2 = 72%, P = 0,71). Tampoco hubo diferencias significativas entre los regímenes de tigeciclina y los regímenes de colistina o carbapenem/sulbactam en el análisis de subgrupos. Sin embargo, la tigeciclina en combinación con colistina pareció tener una mortalidad más alta que la colistina sola (un total de 378 pacientes, OR = 1,65, IC95% 1,04-2,61, I^2 = 0%, P = 0,03). La siguiente figura ilustra las comparaciones de la mortalidad a los 28 días entre diferentes regímenes de tratamiento.



igure 6. Comparisons of 28 day all-cause mortality between different treating regimens (in seven studies). TGC, tigecycline; CST, colistin; CRB, carba-enem; SUL, sulbactam

Resumiendo:

- La respuesta clínica es similar en el grupo de tigeciclina en comparación con el grupo de control, ya sea que el control fuera un régimen de colistina o carbapenem/sulbactam.
- Con respecto a la respuesta microbiológica, la evidencia fue que la terapia de combinación basada en tigeciclina fue menos efectiva en comparación con la terapia de comparación. Es bastante interesante que la respuesta microbiológica inferior de la tigeciclina pueda lograr una respuesta clínica similar a la de los comparadores.
- En cuanto a la mortalidad, el meta-análisis no mostró un aumento de la mortalidad en el grupo de tigeciclina en comparación con el control, independientemente de la mortalidad en la UCI o la mortalidad por todas las causas > 28 días. La mortalidad inconsistente entre este meta-análisis y los meta-análisis de 2011 (Yahav et al. y Tasina et al.), se debe principalmente a las diferentes características de los estudios incluidos. La gran mayoría de los ECA incluidos en el meta-análisis de 2011 se dirigieron a infecciones dentro del alcance de las indicaciones de tigeciclina que fueron causadas por bacterias susceptibles, incluidas Enterobacteriaceae y *S. aureus*, mientras que todos los estudios de cohortes incluidos en nuestro meta-análisis fueron de infecciones pulmonares causado por AB-MDR.

Limitaciones:

1. Los 10 estudios incluidos en el metaanálisis fueron todos estudios de cohortes. No se incluyeron ECA. El nivel de evidencia no es alto.
2. Los datos de seguridad y eficacia proporcionados por los estudios incluidos están incompletos. Por ejemplo, la mayoría de los estudios no proporcionan datos sobre eventos adversos y respuestas microbianas, lo que podría conducir a una reducción del poder en el análisis estadístico.
3. Aunque se realizó un análisis de subgrupos, todavía existe heterogeneidad en algunos análisis.

4. Finalmente, la mayoría de los estudios incluidos (7/10) se realizaron en China, lo que podría traer algún sesgo regional. La razón por la que la mayoría de los estudios clínicos exploratorios sobre la tigeciclina en las infecciones por AB-MDR se han llevado a cabo en China es que la resistencia de *A. baumannii* en China es más grave que en Europa y América. Mientras tanto, la colistina, un antibiótico eficaz contra AB-MDR, no estaba disponible en China hasta abril de 2018.

Aún se necesitan ECA bien diseñados para explorar el papel de la tigeciclina, especialmente la tigeciclina en dosis altas, en el tratamiento de las infecciones pulmonares por AB-MDR.

Kengkla K (2018)[19]

Con el objetivo de comparar y clasificar de manera integral la eficacia y seguridad de las opciones de tratamiento disponibles para pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (AB-MDR) y extensamente resistente (AB-XDR) se realizó esta revisión sistemática y meta-análisis en red, debido a que se han realizaron meta-análisis previos por pares para evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos para AB-MDR. Sin embargo, la mayoría de estos estudios consideraron solo comparaciones directas de la intervención y sus resultados no son concluyentes.

En total, se identificaron 5483 registros a través de búsquedas en bases de datos y 38 registros se identificaron a través de otras fuentes, sólo se incluyeron 29 estudios en la revisión sistemática (4 ECAs/374 paciente, y 25 estudios cohortes/2155 pacientes), y 26 estudios en el MAR.

Respecto a la **curación clínica (Fig. 3a),** ninguna opción de tratamiento aumentó significativamente la tasa de curación clínica. La monoterapia con colistina tuvo mejor tasa de respuesta comparada con tigeciclina en monoterapia (RR 1.08; IC95% 0.63-1.85), con otro antibiótico (RR 1.45; IC95% 0.90 - 2.34), y con la asociación Sulbactam + otros antibióticos (RR 1.47; IC95% 0.86-2.53).

(a) **Clinical cure**

COL+SUL+TGC								
1.09 (0.59,2.02)	TGC+OTH							
1.11 (0.50,2.43)	1.01 (0.59,1.74)	SUL						
1.17 (0.56,2.44)	1.07 (0.67,1.71)	1.06 (0.68,1.64)	COL+SUL					
1.19 (0.59,2.40)	1.08 (0.72,1.64)	1.07 (0.72,1.60)	1.02 (0.79,1.30)	COL+OTH				
1.28 (0.63,2.61)	1.17 (0.76,1.79)	1.16 (0.83,1.62)	1.10 (0.83,1.44)	1.08 (0.87,1.33)	COL			
1.38 (0.63,3.04)	1.26 (0.76,2.09)	1.25 (0.67,2.34)	1.18 (0.65,2.17)	1.16 (0.66,2.05)	1.08 (0.63,1.85)	TGC		
1.85 (0.82,4.17)	1.69 (0.97,2.96)	1.67 (0.94,2.99)	1.59 (0.91,2.76)	1.56 (0.93,2.61)	1.45 (0.90,2.34)	1.34 (0.82,2.20)	OTH	
1.88 (0.85,4.16)	**1.72 (1.02,2.90)**	1.70 (0.91,3.20)	1.61 (0.89,2.93)	1.59 (0.91,2.77)	1.47 (0.86,2.53)	**1.36 (1.07,1.73)**	1.02 (0.63,1.63)	SUL+OTH

[19] Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and network meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan 1;73(1):22-32. doi: 10.1093/jac/dkx368. PMID: 29069421.

(b) **Microbiological cure**

SUL								
1.09 (0.78,1.54)	COL+OTH							
1.10 (0.77,1.56)	1.00 (0.89,1.13)	COL+SUL						
1.09 (0.64,1.83)	0.99 (0.65,1.51)	0.99 (0.64,1.52)	OTH					
1.15 (0.58,2.27)	1.05 (0.57,1.93)	1.04 (0.56,1.93)	1.06 (0.65,1.72)	SUL+OTH				
1.33 (0.96,1.84)	**1.21 (1.10,1.34)**	**1.21 (1.06,1.38)**	1.23 (0.81,1.84)	1.16 (0.63,2.12)	COL			
1.35 (0.93,1.96)	**1.23 (1.04,1.46)**	**1.23 (1.03,1.47)**	1.24 (0.79,1.95)	1.18 (0.63,2.21)	1.02 (0.84,1.23)	COL+TGC		
2.70 (1.33,5.48)	**2.47 (1.32,4.62)**	**2.46 (1.31,4.65)**	**2.49 (1.24,5.03)**	**2.36 (1.10,5.08)**	**2.03 (1.09,3.81)**	**2.00 (1.05,3.83)**	TGC+OTH	
3.45 (1.69,7.04)	**3.15 (1.67,5.94)**	**3.14 (1.65,5.98)**	**3.18 (1.57,6.43)**	**3.01 (1.40,6.47)**	**2.60 (1.38,4.90)**	**2.56 (1.33,4.92)**	**1.28 (1.01,1.61)**	TGC

Figure 3. Network estimated risk ratios (95% CIs) of treatment options for (a) clinical cure and (b) microbiological cure. Treatments are reported in order of efficacy ranking according to SUCRA. Comparisons should be read from left to right. The estimate is located at the intersection of the column-defining treatment and the row-defining treatment. For clinical cure and microbiological cure, an RR value >1 favours the column-defining treatment. Significant results are in bold and underlined. COL, colistin; SUL, sulbactam; TGC, tigecycline; OTH, other antibiotics.

Respecto a la **respuesta microbiológica (Fig. 3b)**, el MAR reveló que la colistina en combinación con otros antibióticos se asoció significativamente con una mayor tasa de respuesta microbiológica en comparación con la monoterapia con colistina (RR 1,21; IC95% 1,10-1,34), con tigeciclina en combinación con otros antibióticos (RR 2,47; IC95% 1,32-4,62) y con tigeciclina monoterapia (RR 3,15; IC95% 1,67–5,94). No se observaron diferencias significativas para la colistina en combinación con otros antibióticos versus colistina en combinación con sulbactam (RR 1,00, IC95% 0,89-1,13) y sulbactam en combinación con otros antibióticos (RR 1,05, IC95% 0,57-1,93). En el análisis de combinación de colistina, la colistina en combinación con rifampicina, sulbactam u otros antibióticos, como los carbapenémicos, se asoció con una tasa de curación microbiológica significativamente mayor en comparación con la monoterapia con colistina. La tigeciclina en monoterapia o en combinación con otros antibióticos se asoció con una tasa de curación microbiológica significativamente menor en comparación con otras opciones de tratamiento.

Respecto a la **mortalidad por toda causa**, la combinación de colistina con otros antibióticos se asoció con una disminución significativa de la mortalidad por todas las causas en comparación con el sulbactam en combinación con otros antibióticos (RR 0,58; IC95%: 0,35 a 0,96) (Figura 4a). No se encontraron diferencias significativas en las otras comparaciones.

(a) **All-cause mortality**

COL+TGC+OTH									
0.32 (0.02,4.75)	COL+OTH								
0.35 (0.02,5.57)	1.11 (0.54,2.27)	SUL							
0.29 (0.02,4.30)	0.90 (0.69,1.18)	0.81 (0.39,1.68)	COL+SUL						
0.27 (0.02,4.09)	0.86 (0.70,1.07)	0.78 (0.39,1.55)	0.96 (0.74,1.25)	COL					
0.27 (0.02,4.04)	0.84 (0.52,1.34)	0.75 (0.34,1.68)	0.93 (0.56,1.55)	0.97 (0.61,1.53)	TGC+OTH				
0.26 (0.02,3.98)	0.82 (0.54,1.25)	0.74 (0.33,1.65)	0.91 (0.59,1.42)	0.95 (0.61,1.48)	0.98 (0.53,1.80)	COL+TGC			
0.23 (0.01,3.47)	0.71 (0.46,1.10)	0.64 (0.29,1.41)	0.79 (0.50,1.26)	0.83 (0.56,1.23)	0.85 (0.49,1.50)	0.87 (0.48,1.56)	OTH		
0.22 (0.01,3.30)	0.69 (0.47,1.01)	0.62 (0.29,1.32)	0.77 (0.50,1.17)	0.80 (0.57,1.12)	0.82 (0.53,1.27)	0.84 (0.49,1.45)	0.96 (0.60,1.54)	TGC	
0.18 (0.01,2.82)	**0.58 (0.35,0.96)**	0.52 (0.23,1.18)	0.64 (0.38,1.09)	0.67 (0.42,1.07)	0.69 (0.40,1.19)	0.70 (0.37,1.34)	0.81 (0.50,1.31)	0.84 (0.55,1.28)	SUL+OTH

Resumiendo:

- Este es la primera revisión sistemática y meta-análisis en red que compara la eficacia y seguridad de las opciones de tratamiento actuales para pacientes infectados con *Acinetobacter baumannii* (AB)-multirresistente (MDR) y extensamente resistente (XDR).
- Respecto a la curación clínica, aunque ninguna opción de tratamiento es significativamente más eficaz que la monoterapia con colistina.
- Aunque la terapia basada en tigeciclina da como resultado una nefrotoxicidad menor en comparación con la monoterapia con colistina, es menos efectiva en términos de tasa de curación microbiológica, especialmente en pacientes con infección del torrente sanguíneo.
- Apoyamos la posibilidad de que la terapia combinada a base de colistina pueda usarse como un régimen de primera línea para la infección por AB-MDR y XDR.
- La monoterapia con tigeciclina demuestra una tasa de curación microbiológica significativamente menor, incluso cuando se usa en combinación con otros antibióticos. Esto probablemente se deba a una concentración plasmática inadecuada de tigeciclina. Nuestros hallazgos confirman que los regímenes basados en tigeciclina no tienen ningún beneficio adicional para el tratamiento de pacientes infectados con AB-MDR o XDR, con bacteriemia.

Limitaciones:

1. La mayoría de los estudios incorporados en esta MAR son estudios observacionales, no ECA. Por lo tanto, la interpretación de nuestros hallazgos debe hacerse con cautela.
2. Las definiciones de AB-MDR y XDR son notablemente diferentes entre los estudios, especialmente los publicados antes de 2010. Para armonizar esto, se reclasificaron las definiciones de farmacorresistencia de todos los estudios incluidos con la referencia estándar.
3. Dado que incluimos todos los estudios que evaluaron la eficacia de las opciones de tratamiento para AB-MDR y XDR en cualquier sitio de infección, el efecto general del tratamiento es menos aplicable clínicamente. Por lo tanto, analizamos por separado los efectos del tratamiento para cada sitio primario de infección.

4. No podemos determinar la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento más eficaces para cada tratamiento debido al pequeño tamaño de la muestra, lo que provoca un poder estadístico insuficiente.

En conclusión, este MAR sugiere que no hay una diferencia significativa en los resultados de curación clínica entre las opciones de tratamiento para las infecciones AB-MDR y XDR. Sin embargo, la terapia de combinación basada en colistina, especialmente con sulbactam, demuestra un beneficio microbiológico con un perfil de seguridad comparable al de la monoterapia con colistina.

Ni W (2016)[20]

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la tigeciclina en el tratamiento de las infecciones por AB-MDR.

La búsqueda bibliográfica identificó 1882 citas de las tres bases de datos más 4 estudios identificados a partir de referencias. En total, se examinaron 155 artículos de texto completo. Finalmente, se incluyeron en la revisión sistemática 7 estudios controlados (1119 pacientes) y 17 estudios de un solo brazo (700 pacientes).

Respecto a la **mortalidad por toda causa**, no se observaron diferencias significativas cuando se comparó la tigeciclina con otros antibióticos (7 estudios; 1119 pacientes) [OR = 0,87; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,50-1,52; P = 0,63].

Study name	Statistics for each study				Odds ratio and 95% CI	Relative weight
Mortality	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value		
Lee (2013)	0.93	0.60	1.43	0.72		19.36
Chuang (2014)	1.45	0.91	2.32	0.12		18.97
Khawcharoenporn (2014)	1.51	0.75	3.04	0.25		16.22
Kwon (2014)	1.66	0.51	5.38	0.39		11.07
Chaari (2015)	0.47	0.15	1.46	0.19		11.37
Cheng (2015)	1.27	0.44	3.69	0.66		12.12
Jean (2015)	0.09	0.03	0.30	0.00		10.90
Overall	0.87	0.50	1.52	0.63		100.00

El análisis de subgrupos de los estudios controlados se presenta en la **Tabla 2**. respecto a la mortalidad hospitalaria, tres estudios (404 pacientes) que compararon la terapia basada en tigeciclina con la terapia basada en colistina encontraron una mortalidad significativamente mayor en el grupo de tigeciclina (OR = 1,57; IC del 95%: 1,04-2,35; P = 0,03). No se observaron diferencias significativas cuando se comparó el grupo de tigeciclina con el grupo de colistina o imipenem/sulbactam con respecto a la mortalidad mensual.

[20] Ni W, Han Y, Zhao J, Wei C, Cui J, Wang R, Liu Y. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2016 Feb;47(2):107-16. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011. Epub 2015 Dec 13. PMID: 26742726.

Table 2
Subgroup analysis of mortality with tigecycline versus other antibiotics for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in controlled studies.

Variable	No. of studies (no. of patients)	Mortality type	Mortality of tigecycline compared with controls [OR (95% CI); *P*-value]	Heterogeneity of studies included
By control group				
Tigecycline vs. colistin	3 (404)	In-hospital	1.57 (1.04–2.35); $P=0.03^{*}$	$I^2=0\%$; $Q=0.49$; $P=0.78$
Tigecycline vs. colistin	3 (300)	Monthly	1.13 (0.67–1.91); $P=0.64$	$I^2=33.21\%$; $Q=2.99$; $P=0.22$
Tigecycline vs. imipenem/sulbactam	2 (470)	Monthly	0.31 (0.03–2.98); $P=0.31$	$I^2=92.11\%$; $Q=12.67$; $P<0.001$
By infection (tigecycline vs. control)				
Pneumonia	3 (329)	Monthly	0.42 (0.08–2.18); $P=0.31$	$I^2=87.58\%$; $Q=16.10$; $P<0.001$
Bloodstream infection	2 (139)	Monthly	0.35 (0.03–4.54); $P=0.42$	$I^2=90.32\%$; $Q=10.33$; $P=0.001$
By study design (tigecycline vs. control)				
Retrospective	2 (552)	Monthly	0.98 (0.69–1.39); $P=0.91$	$I^2=36.08\%$; $Q=3.13$; $P=0.21$
Prospective	2 (139)	Monthly	0.35 (0.03–4.54); $P=0.42$	$I^2=90.32\%$; $Q=10.33$; $P=0.001$

OR, odds ratio; CI, confidence interval.
* Statistically significant ($P<0.05$).

Respecto a la **respuesta clínica**, como se muestra en la Figura 4, no se observaron diferencias significativas entre la tigeciclina y las terapias combinadas [OR = 1,58, IC del 95%: 0,61–4,05 (P = 0,34), I2 = 59,91%; Q = 2,49 (P = 0,11)].

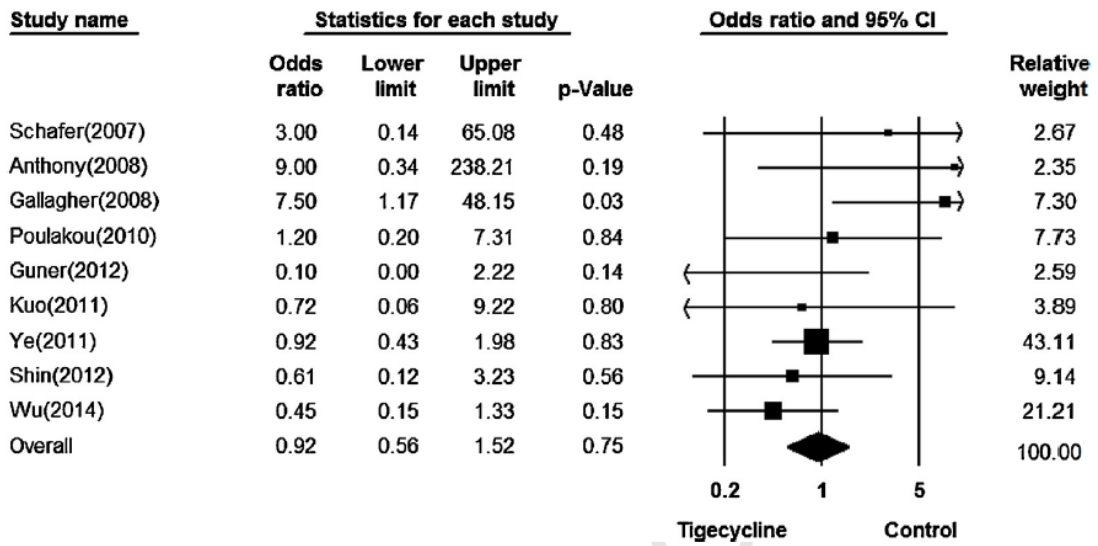


Fig. 4. Clinical response with tigecycline monotherapy versus combination therapy.

Respecto a la **duración de la estancia (Fig. 6)**, hubo una tendencia a una *estancia hospitalaria* más prolongada con el grupo de tigeciclina en comparación con otros antibióticos. Las diferencias medias fueron 4,69 días [IC del 95%: -0,17 a 9,55 días (P = 0,06); I^2 = 34,95%; Q = 3,07 (P = 0,21)]. La *duración media de la estancia en la UCI* no difirió significativamente entre los grupos de tigeciclina y de control, y las diferencias medias fueron de 3,22 días [IC del 95%: –1,59 a 8,03 días (p = 0,19); I2 = 0%; Q = 0,10 (P = 0,75)]. La *duración media de la estancia hospitalaria* fue de 53 días (rango 37-68 días).

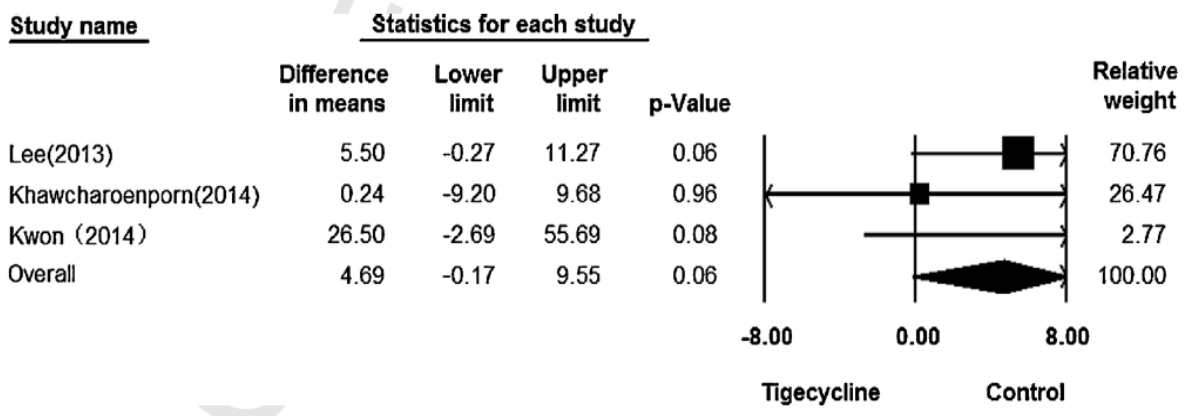


Fig. 6. Length of hospital stay with tigecycline versus control antibiotics.

Resumiendo:

- Los resultados de esta revisión sistemática y meta-análisis sugieren que la terapia basada en tigeciclina puede no ser la mejor opción para tratar las infecciones por AB-MDR. Aunque la mortalidad por todas las causas y la respuesta clínica de los pacientes tratados con tigeciclina no difirieron significativamente de las de los pacientes tratados con otros antibióticos, cabe señalar que existió una alta heterogeneidad estadística entre los estudios incluidos. El análisis de subgrupos indicó que el tratamiento con tigeciclina se asoció con una mayor mortalidad hospitalaria. Además, hubo una tasa de erradicación microbiana significativamente menor y una tendencia a una estancia hospitalaria más prolongada para los pacientes del grupo de tigeciclina.
- A excepción de la tigeciclina, el "fármaco antiguo" colistina también muestra una potente actividad antimicrobiana contra las bacterias gramnegativas MDR. Varios estudios han sugerido que la colistina puede ser segura y eficaz para el tratamiento de infecciones MDR.
- Los datos agrupados indicaron que la terapia basada en colistina se asoció con una menor mortalidad hospitalaria y mayores tasas de erradicación microbiana.
- La neumonía pulmonar y la infección del torrente sanguíneo (ITS), son las infecciones más comunes causadas por AB-MDR. Una de las principales preocupaciones del uso no autorizado de tigeciclina para tratar estas infecciones son las concentraciones subóptimas del fármaco en el suero y en el líquido de revestimiento del epitelio pulmonar. Para el tratamiento de la neumonía y la ITS, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad mensual entre el grupo de tigeciclina y los controles.
- En comparación con un régimen combinado, la monoterapia con tigeciclina logró una mortalidad por todas las causas, una respuesta clínica y una tasa de erradicación microbiana similares para las infecciones por AB-MDR.
- Dadas las características farmacocinéticas/farmacodinámicas de la tigeciclina, el aumento de las dosis puede producir mejores resultados clínicos. Sólo un estudio investigó la eficacia y seguridad de la tigeciclina en dosis altas en el tratamiento de las infecciones por AB-MDR y no se observaron diferencias significativas en la respuesta clínica entre los grupos de dosis alta y de dosis estándar

Limitaciones:

1. Los estudios incluidos informaron un número limitado de pacientes con infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía adquirida en la comunidad, no se realizó un análisis de

subgrupos adicional sobre la eficacia de la tigeciclina en el tratamiento de infecciones dentro del alcance de sus indicaciones.

2. Ninguno de los estudios controlados incluidos eran ECA y puede existir cierta heterogeneidad entre estudios.
3. Los métodos de prueba de susceptibilidad y los puntos de corte varían con los estudios, y no hubo detalles suficientes para una interpretación más completa de los resultados, como el momento para iniciar la terapia y la duración del tratamiento.
4. El tamaño de la muestra para algunos análisis de subgrupos específicos fue pequeño, lo que puede reducir el poder del análisis estadístico.

En conclusión, estos resultados desfavorecen el uso de un régimen basado en tigeciclina para el tratamiento de infecciones AB-MDR. En comparación con el grupo de control, el grupo de tigeciclina puede estar asociado con una mayor mortalidad hospitalaria, una menor tasa de erradicación microbiana y una estancia hospitalaria más prolongada.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECA)

Se encontraron 05 ensayos clínicos aleatorizados, pero ninguno responde a la pregunta clínica, por lo tanto, no se incluyen en informe por estudiar otros tratamientos.

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)[21]

Tras los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización con tigeciclina, se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		sepsis/shock séptico, neumonía, abscesos, infecciones			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), prolongación del tiempo de protrombina (TP)	trombocitopenia, aumento del INR (cociente internacional normalizado)	hipofibrinogenemia	
Trastornos del sistema inmunológico					reacciones anafilácticas/ anafilactoides*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipoglucemia, hipoproteinemia			
Trastornos del sistema nervioso		mareo			
Trastornos vasculares		flebitis	tromboflebitis		
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos, diarrea	dolor abdominal, dispepsia, anorexia	pancreatitis aguda		

[21] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tygacil 50 mg polvo para solución para perfusión [En línea]. Fecha de última revalidación: 22 de febrero de 2016. [Fecha de consulta: 24 abril 2021]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06336001/FT_06336001.html

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos hepatobiliares		aumento en suero de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanina aminotransferasa (ALT), hiperbilirrubinemia	ictericia, daño hepático, generalmente colestásico		fallo hepático*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, erupción cutánea			reacciones cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson *
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		problemas de cicatrización, reacción en el lugar de la inyección, cefalea	inflamación en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección y flebitis en el lugar de la inyección		
Exploraciones complementarias		aumento de amilasa en suero, aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN)			

*Reacción adversa identificada post-comercialización

b. META-ANÁLISIS, REVISIONES SISTEMÁTICAS Y ECAS

MEI H (2019)[22]

Según datos publicados anteriormente, las náuseas y los vómitos son los efectos adversos más comunes de la tigeciclina, así mismo esta puede causar pancreatitis aguda, una disminución del nivel de fibrinógeno u otros efectos adversos graves. Sin embargo, ninguno de los eventos adversos anteriores se informó en los estudios incluidos en este meta-análisis, a excepción de la nefrotoxicidad informada en tres ensayos clínicos, que incluyeron 530 pacientes, que compararon tigeciclina con colistina. Los regímenes de tigeciclina sola o combinados con colistina fueron menos nefrotóxicos que los regímenes basados en colistina (OR=0,34, IC95% 0,16-0,74, I^2=35%, P=0,006). También se pudo observar en el análisis de subgrupos que la nefrotoxicidad en los regímenes basados en tigeciclina fue significativamente menor que en los regímenes basados en colistina (364 pacientes, OR=0,23, IC95% 0,09-0,58, I^2=14%, P=0,002). Solo un estudio comparó la nefrotoxicidad de la tigeciclina y la colistina en combinación con la de la colistina sola. La incidencia de nefrotoxicidad fue similar entre los dos grupos (166 pacientes, OR=0,85, IC95% 0,22-3,24, p=0,81). La Figura 4 muestra las comparaciones de nefrotoxicidad de regímenes basados en colistina versus regímenes basados en tigeciclina o tigeciclina/colistina.

[22] Mei H, Yang T, Wang J, Wang R, Cai Y. Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR Acinetobacter baumannii: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2019 Dec 1;74(12):3423-3431. doi: 10.1093/jac/dkz337. PMID: 31377765.

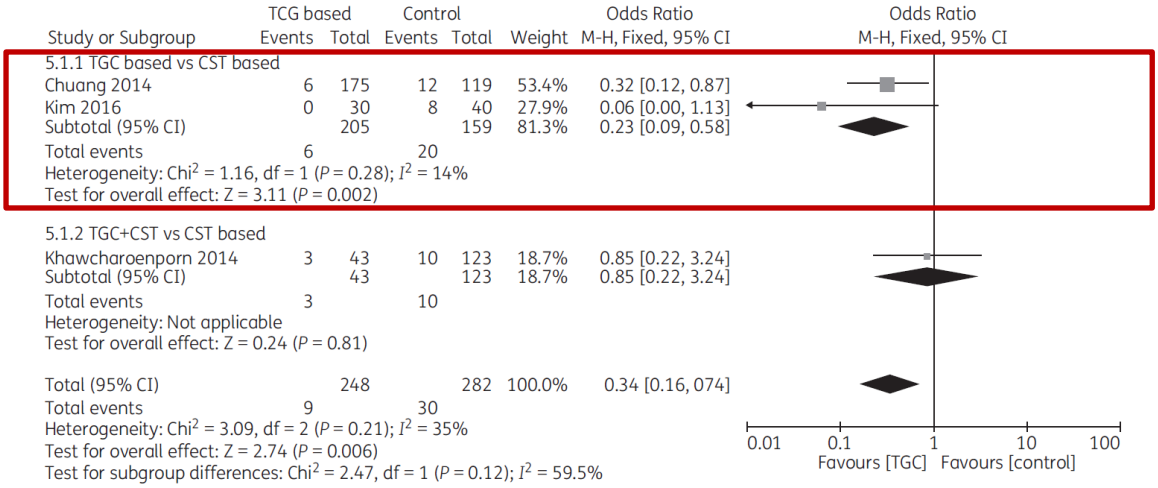


Figure 4. Nephrotoxicity comparisons of tigecycline (TGC)-based versus colistin (CST)-based regimens and tigecycline/colistin- versus colistin-based regimens (in three clinical trials).

No se identificaron nuevas señales de seguridad con la tigeciclina en dosis altas en un ensayo aleatorizado de fase 2 para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital. Por lo tanto, tenemos motivos para especular que, si se aplica una dosis alta de tigeciclina, es probable que se logren mejores efectos clínicos y microbiológicos. Sin embargo, aún no se ha explorado en gran medida si deben recomendarse regímenes de dosis altas en la neumonía por AB.

Kengkla K (2018)[23]

Respecto a los **eventos adversos nefrotóxicos y no nefrotóxicos**, la tigeciclina (RR 0,25; IC95% 0,10 a 0,65) y la tigeciclina en combinación con otros antibióticos (RR 0,13; IC95% 0,04 a 0,44) se asociaron con un riesgo significativamente menor de nefrotoxicidad que la monoterapia con colistina (Figura 4b). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las opciones de tratamiento y sus efectos sobre los eventos adversos no nefrotóxicos (Figura 4c).

(b) **Nephrotoxic adverse events**

	TGC+OTH	TGC	SUL	COL+TGC	COL+SUL	COL+OTH	COL	OTH
TGC+OTH								
TGC	0.54 (0.24,1.18)							
SUL	0.29 (0.04,1.90)	0.54 (0.09,3.10)						
COL+TGC	**0.21 (0.05,0.85)**	**0.38 (0.11,1.33)**	**0.71 (0.13,3.76)**					
COL+SUL	**0.18 (0.05,0.65)**	**0.34 (0.12,0.98)**	0.63 (0.14,2.93)	0.89 (0.39,2.05)				
COL+OTH	**0.14 (0.04,0.48)**	**0.27 (0.10,0.71)**	0.50 (0.11,2.19)	0.70 (0.32,1.54)	0.79 (0.50,1.24)			
COL	**0.13 (0.04,0.44)**	**0.25 (0.10,0.65)**	0.46 (0.11,1.99)	0.65 (0.29,1.46)	0.73 (0.46,1.16)	0.93 (0.73,1.17)		
OTH	**0.11 (0.03,0.46)**	**0.20 (0.06,0.71)**	0.37 (0.07,2.01)	0.53 (0.17,1.68)	0.59 (0.23,1.53)	0.75 (0.32,1.78)	0.81 (0.35,1.86)	

[23] Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and network meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan 1;73(1):22-32. doi: 10.1093/jac/dkx368. PMID: 29069421.

(C) Non-nephrotoxic adverse events

TGC+OTH								
0.44 (0.01,16.37)	COL+SUL							
0.40 (0.00,81.45)	0.92 (0.01,66.05)	SUL+OTH						
0.21 (0.01,7.66)	0.48 (0.08,2.75)	0.52 (0.01,25.42)	OTH					
0.18 (0.00,22.85)	0.41 (0.01,12.88)	0.45 (0.00,93.74)	0.87 (0.02,33.60)	COL+TGC				
0.17 (0.01,4.96)	0.38 (0.11,1.35)	0.41 (0.01,24.46)	0.80 (0.24,2.69)	0.92 (0.03,29.05)	COL			
0.16 (0.01,3.78)	0.36 (0.06,2.12)	0.40 (0.01,28.00)	0.77 (0.14,4.28)	0.88 (0.02,34.30)	0.96 (0.28,3.25)	TGC		
0.11 (0.00,3.49)	**0.26 (0.07,0.96)**	0.28 (0.00,17.08)	0.54 (0.14,2.03)	0.62 (0.02,19.38)	0.67 (0.40,1.15)	0.70 (0.19,2.67)	COL+OTH	
0.07 (0.00,4.32)	0.17 (0.01,2.24)	0.18 (0.00,19.22)	0.35 (0.03,4.60)	0.40 (0.01,25.02)	0.43 (0.04,4.25)	0.45 (0.03,6.03)	0.64 (0.06,6.69)	SUL

Figure 4. Network estimated risk ratios (95% CIs) of treatment options for (a) all-cause mortality, (b) nephrotoxic adverse events and (c) non-nephrotoxic adverse events. Treatments are reported in order of safety ranking according to SUCRA. Comparisons should be read from left to right. The estimate is located at the intersection of the column-defining treatment and the row-defining treatment. For all-cause mortality, nephrotoxic or non-nephrotoxic adverse events, an RR value <1 favours the column-defining treatment. Significant results are in bold and underlined. COL, colistin; SUL, sulbactam; TGC, tigecycline; OTH, other antibiotics.

Ni W (2016)[24]

La nefrotoxicidad fue significativamente mayor en el grupo de control (colistina) que en el grupo de tigeciclina [OR = 0,41, IC95% 0,22 a 0,79 (P = 0,007); I^2 = 0%; Q = 2,58 (P = 0,46)]. Los efectos adversos más comunes, luego del uso de la tigeciclina fueron trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea [tasa de eventos 4,60%, IC95%: 0,01 a 0,14; I^2 = 69,77%; Q = 16,54 (P = 0,005)]. La tasa combinada de aparición de trastornos de la coagulación fue del 3,92% [IC95%: 0,02-0,10; I^2 = 32,74%; Q = 7,43 (P = 0,19)].

Study name	Statistics for each study				Odds ratio and 95% CI	Relative weight
	Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value		
Chuang(2014)	0.32	0.12	0.87	0.03		40.76
Khawcharoenporn(2014)	0.85	0.22	3.24	0.81		23.14
Kwon（2014）	0.18	0.04	0.93	0.04		16.00
Cheng(2015)	0.60	0.14	2.51	0.48		20.09
Overall	0.41	0.22	0.79	0.007		100.00

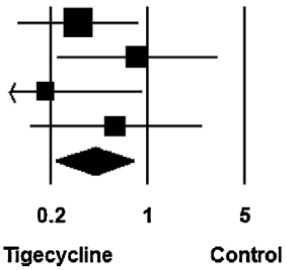


Fig. 7. Risk of nephrotoxicity with the tigecycline group compared with the colistin group.

c. VIGILYZE[25]

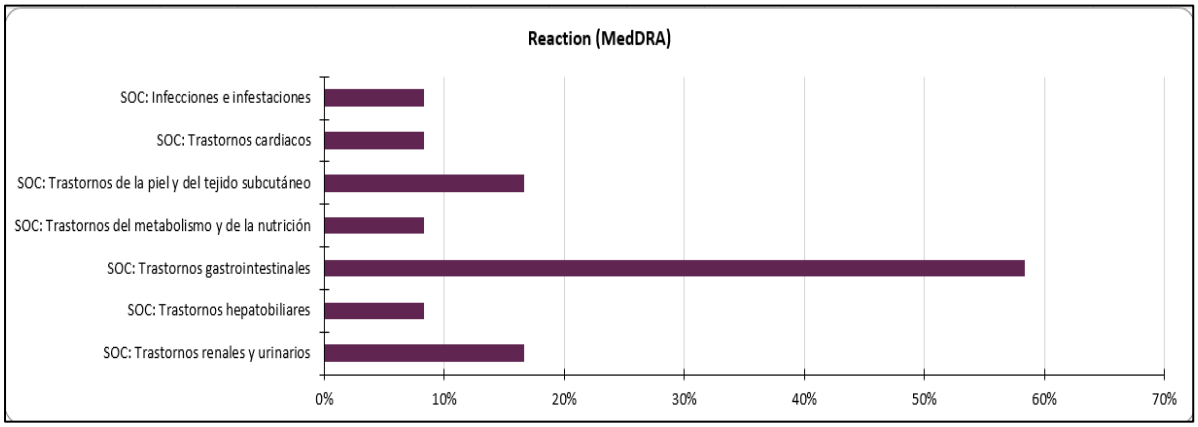
El reporte brindado por la oficina de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (DIGEMID), nos refiere el número de reportes de casos de reacciones adversas para Tigeciclina. Cabe señalar que la información brindada es por ingrediente farmacéutico activo (IFA), la base de datos no especifica forma farmacéutica:

[24] Ni W, Han Y, Zhao J, Wei C, Cui J, Wang R, Liu Y. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections: a systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2016 Feb;47(2):107-16. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.11.011. Epub 2015 Dec 13. PMID: 26742726.

[25] DIGEMID. Reportes de VigiLyze del Sistema de Farmacovigilancia de Perú. Tigeciclina. MedDRA 23.1 [Fecha de consulta: 21 Abr 2021].

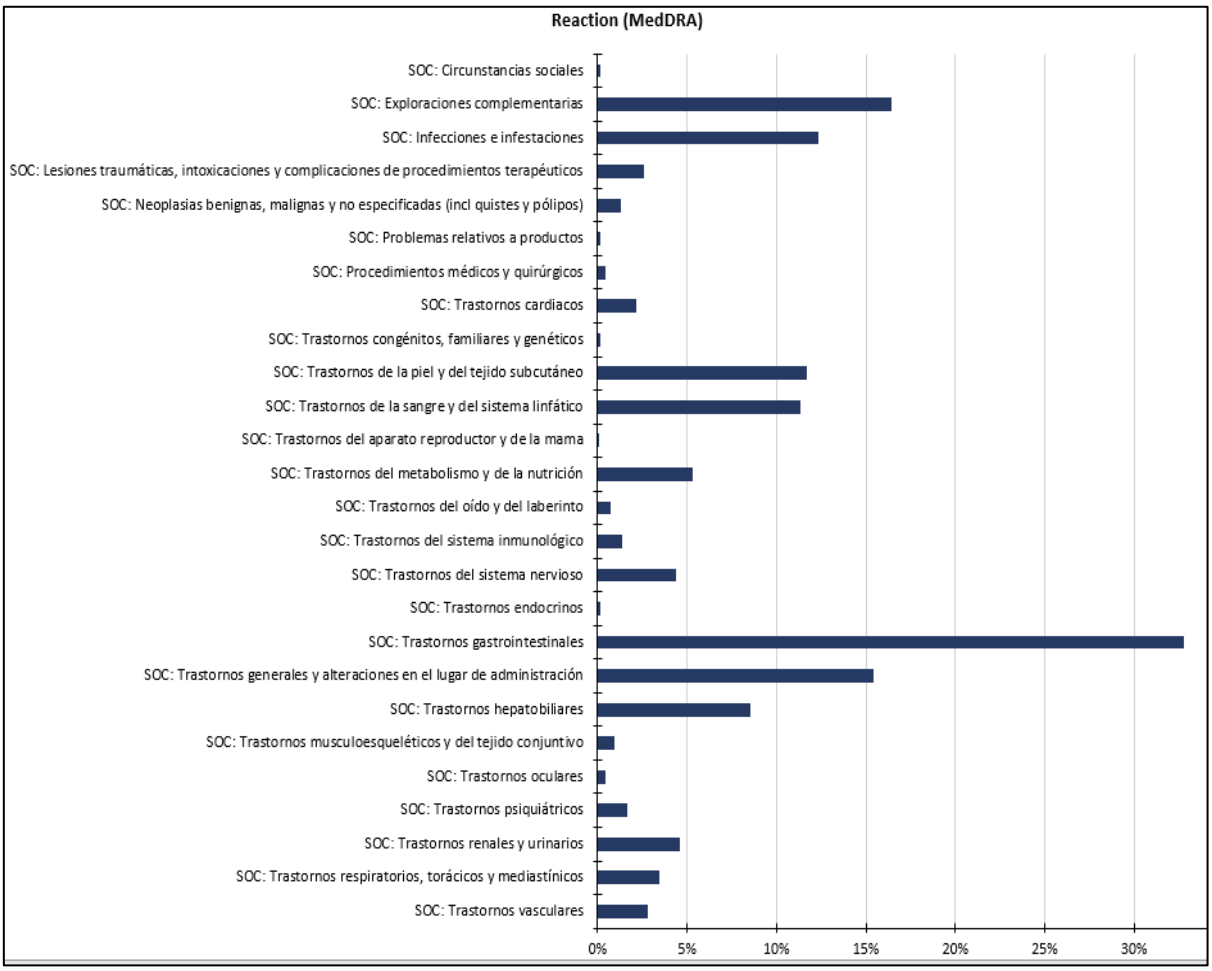
Perú: Doce (12) reportes de casos de RAMs.

2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Total
1	1	1	0	0	2	0	2	3	1	1	**12**



Global: 5239 reportes de casos de RAMs (incluido los reportes de Perú).

2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	TOTAL
1	0	1	14	8	234	179	197	294	187	129	524	290	1,105	340	315	521	734	166	**5239**



X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Institución	Precio Medicamentos (S/.)	
	Tigeciclina 50 mg/mL Inyectable	Colistina 150 mg/2 mL Inyectable
Fondo de Salud para el Personal Militar del Ejército (FOSPEME)[26]	40.00	-
Hospital Emergencia Ate Vitarte[27]	-	45.00
Observatorio de precios[a]	130.00	130.00

a Reportado por botica privada

Costo por tratamiento (para 14 días)

Tigeciclina 50 mg/mL Inyectable[a]	Colistina 150 mg/2 mL Inyectable[b]
1200.00 soles	1170.00 soles

[a] *Dosis adulto: iniciar con 100 mg, seguida de una dosis de 50 mg cada 12 horas, por 5 a 14 días.*
[b] *La dosis promedio es 2.5 mg/kg/día dada en 2 a 4 dosis divididas (adulto 70kg)*

No hay una diferencia significativa en el costo del tratamiento.

XI. EVIDENCIA DE CONSUMO[28]

Consumo registrado de Febrero 2020 a Enero 2021, por parte de instituciones de salud públicas.

Tigeciclina 50mg inyectable

INSTITUCIÓN	UNIDADES
Hospital Regional Docente de Trujillo (III-1) – Feb. 2020	18
TOTAL	**18**

[26] Seace. Reporte De Otorgamiento De Buena Pro. Adquisicion De Medicamentos Tigeciclina 50 Mg Para Pacientes Uci Y Covid Por Situacion Emergencia Por La Causal De Acontecimientos Catastroficos (Pandemia Covid-19). DIRECTA-PROC-18-2021-IAFAS-EP-1. [Fecha de consulta: 12 mayo 2021]. Disponible en: https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml
[27] Seace. Reporte De Otorgamiento De Buena Pro. Adquisicion De Medicamentos COLISTINA (COMO COLISTIMETATO DE SODIO) 150 MG INY. DIRECTA-PROC-19-2021-HEAV-OEC-1. [Fecha de consulta: 12 mayo 2021]. Disponible en: https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml
[28] DIGEMID. Oficina de Acceso a Medicamentos. Base de datos de consumes de medicamentos de Febrero 2020 a Enero 2021. [Fecha de consulta: 24 abril 2021].

Colistina 150 mg/ 2ml inyectable

INSTITUCIÓN	UNIDADES
Hospital Nacional Cayetano Heredia	7
Hospital De Camaná - Arequipa	20
Hospital De Emergencias José Casimiro Ulloa	993
Instituto Nacional De Salud Del Niño	2059
Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas	2747
Hospital Nacional Hipólito Unanue	3784
Hospital Regional Docente De Trujillo	413
Hospital De Emergencias Pediátricas	108
Instituto Nacional De Ciencias Neurológicas	292
Instituto Nacional De Salud Niño San Borja	2284
Hospital Regional Lambayeque	1252
Hospital Santa Rosa - Madre De Dios	4
Hospital Nac. Daniel A. Carrión	1045
Hospital Nacional Arzobispo Loayza	4616
Instituto Regional De Enfermedades Neoplásicas	0
Hospital De Tingo María (Hospital De Contingencia)	0
Instituto Nacional De Rehabilitación "Dra. Adriana Rebaza Flores" Amistad Perú - Japón	21
Hospital Antonio Lorena Del Cusco	7
Instituto Regional De Enfermedades Neoplásicas - Norte - Dr. Luis Pinillos Ganoza	144
Hospital Belén De Trujillo	166
Hospital De Apoyo Santa Rosa - Lima	963
Instituto Nacional Materno Perinatal	394
Hospital Nacional Sergio E. Bernales	551
Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de Huancayo	0
Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé	33
Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza - Arequipa	789
Hospital María Auxiliadora - Lima	1630
Hospital Nacional Dos De Mayo	3741
Hospital Nacional Cayetano Heredia	5609
Hospital Regional De Loreto "Felipe Santiago Arriola Iglesias"	232
Hospital Nacional Hipólito Unanue	1204
Hospital Goyeneche. Arequipa	1261
Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé	73
Hospital De Apoyo Departamental Cusco	185
Hospital Antonio Lorena Del Cusco	168
TOTAL	**36 795**

XII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

AEMPS – España[29]:
Tygacil 50 mg polvo para solución para perfusión

Está indicado en adultos y en niños a partir de ocho años de edad para el tratamiento de las siguientes infecciones:
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc), excluyendo infecciones de pie diabético.
- Infecciones complicadas intra-abdominales (IIAc).

Debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que otros antibióticos alternativos no son adecuados. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Therapeutic Goods Administration (TGA) - Australia[30]
TYGACIL tigecycline 50 mg powder for injection

Está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos:
- Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, incluidas aquellas con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MDRSA), en las que se sospecha o se comprueba la resistencia, la intolerancia o las comorbilidades que impiden el uso de otros agentes disponibles.
- Infecciones intraabdominales complicadas, en las que se sospecha o demuestra resistencia, intolerancia o comorbilidades que impiden el uso de otros agentes disponibles.

Food and Drugs Administration (FDA) – EE.UU.[31]
TYGACIL (tigecycline) for injection

Está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en las condiciones que se enumeran a continuación para pacientes de 18 años o más:

- Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel causadas por *Escherichia coli, Enterococcus faecalis* (solo aislamientos sensibles a la vancomicina), Staphylococcus aureus (aislamientos sensibles y resistentes a la meticilina), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus grp*. (incluye *S. anginosus, S. intermedius* y *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes* y *Bacteroides fragilis*.

- Infecciones intraabdominales complicadas causadas por *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis* (solo cepas sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus*

[29] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tygacil 50 mg polvo para solución para perfusión [En línea]. Fecha de última revalidación: 22 de febrero de 2016. [Fecha de consulta: 24 abril 2021]. URL disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06336001/FT_06336001.html
[30] Therapeutic Goods Administration (TGA). Ficha técnica de TYGACIL tigecycline 50 mg powder for injection [En línea]. Fecha de última Revisión: 12 March 2020. [Fecha de consulta: 24 abril 2021]. URL disponible en: https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-07626-3&d=202104251016933
[31] Food and Drugs Administration (FDA). TYGACIL (tigecycline) for injection [En línea]. Fecha de última Revisión: 06/2020 [Fecha de consulta: 24 abril 2021]. URL disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021821s049lbl.pdf

aureus (solo cepas sensibles a meticilina de *Stginoscopcus anfibios*). (incluye *S. anginosus, S. intermedius y S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens* y *Peptostreptococcus micros*.

Deben obtenerse muestras apropiadas para el examen bacteriológico a fin de aislar e identificar los organismos causantes y determinar su susceptibilidad a la tigeciclina. Puede iniciarse como monoterapia empírica antes de que se conozcan los resultados de estas pruebas.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia y otros medicamentos antibacterianos, la tigeciclina debe usarse solo para tratar infecciones que se haya comprobado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información sobre cultivos y susceptibilidad, deben tenerse en cuenta al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Health Canada[32]
Tygacil Tigecycline lyophilized powder for intravenous use 50 mg/vial

Tigeciclina está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando son causadas por cepas susceptibles de los microorganismos designados en pacientes de 18 años de edad o más:

- Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel (cSSSI) causadas por *Escherichia coli, Enterococcus faecalis* (solo cepas sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a la meticilina), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pseudolacaemiae*. y *Bacteroides fragilis*.

  Los pacientes con una enfermedad subyacente grave, como los que estaban inmunodeprimidos, los pacientes con infecciones por úlcera de decúbito o los pacientes que tenían infecciones que requerían más de 14 días de tratamiento (por ejemplo, fascitis necrotizante), no se inscribieron en los ensayos clínicos.

- Infecciones intraabdominales complicadas (cIAI) causadas por *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis* (solo cepas sensibles a la vancomicina), *Staphylococcus aureus* (solo susceptible a la meticilina anaptopesa). (incluye *S. anginosus, S. intermedius* y *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides vulgatus, Clostridium perfringens* y *Peptostreptococcus micros*.

- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (solo infecciones leves a moderadas) causada por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* (solo cepas sensibles a la penicilina), *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.

Tigeciclina no está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital o asociada a la ventilación.

[32] Health Canada, Product monograph. Tygacil Tigecycline for Injection Sterile, lyophilized powder for intravenous use 50 mg/vial [En línea]. Fecha de última Revisión: April 21, 2020. [Fecha de consulta: 24 abril 2021]. URL disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00055703.PDF

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos y mantener la eficacia y otros medicamentos antibacterianos, la tigeciclina debe usarse solo para tratar infecciones que se haya comprobado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando se dispone de información sobre cultivos y susceptibilidad, deben tenerse en cuenta al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Deben obtenerse muestras apropiadas para el examen bacteriológico a fin de aislar e identificar los organismos causantes y determinar su susceptibilidad a la tigeciclina. Una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antimicrobiana debe ajustarse si es necesario. La tigeciclina puede iniciarse como terapia empírica antes de que se conozcan los resultados de estas pruebas. La tigeciclina ha disminuido la actividad *in vitro* contra *Proteus spp., Providencia spp*. y *Morganella spp. Pseudomonas aeruginosa* es inherentemente resistente a tigeciclina.

Geriatría (≥ 65 años de edad): La evidencia refiere que no está asociado con diferencias en seguridad o efectividad. Pediatría (<18 años): No hay datos disponibles.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD[33]

En la 21° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, no se encuentra incluido el medicamento Tigeciclina 50 mg inyectable.

XIII. RESUMEN

El *Acinetobacter baumannii* (AB), un cocobacilo gramnegativo, en los últimos años ha pasado de ser considerado un microorganismo de poca relevancia clínica, a convertirse en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, por lo que constituye un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales multirresistentes de todo el mundo. En nuestro país, la información de resistencia a AB, es muy escasa y de baja calidad.

La frecuente aparición de resistencia a los antimicrobianos más comúnmente usados en las infecciones causadas por *A. baumannii,* ha motivado la evaluación *in vitro* e *in vivo* de la actividad de diferentes antibióticos. Teniendo en cuenta la alta sensibilidad que muestran las cepas de AB multirresistente (AB-MDR) ante la colistina y tigeciclina, es recomendable su utilización como primera línea.

La tigeciclina, es un antibiótico del grupo de las glicilciclinas, es capaz de superar los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas: la protección ribosomal y las bombas de flujo. 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 periodo de 5 a 14 días.

Los sumarios incluidos no brindan información comparativa de eficacia entre tigeciclina y colistina; sin embargo, recomiendan la terapia combinada con colistina o un aminoglucósido combinado con ampicilina/sulbactam, o tigeciclina o minociclina, para el tratamiento de AB-MDR.

[33] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 21th edition. 2019. [online]. [Fecha de consulta: 24 de abril de 2021]. URL disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1

Las Guías de Práctica Clínica incluidas no brindan información comparativa de eficacia entre tigeciclina y colistina; sin embargo, recomiendan recomienda una combinación de colistimetato de sodio o polimixina B por vía intravenosa e intraventricular (ATS: fuerte, moderado), para el tratamiento de AB-MDR.

Los meta-análisis y revisiones sistemáticas incluidos en el presente informe, refieren que no hay una diferencia significativa en la respuesta clínica, entre la colistina y tigeciclina. En cuanto a la respuesta microbiológica, refieren que la colistina en combinación con otros antibióticos se asoció significativamente con una mayor tasa en comparación con la monoterapia con tigeciclina, con la monoterapia con colistina, y con tigeciclina en combinación con otros antibióticos. En cuanto a la mortalidad por todas las causas, no se encontró diferencia significativa entre la colistina y tigeciclina.

Las náuseas y los vómitos son los efectos adversos más comunes de la tigeciclina, así mismo esta puede causar pancreatitis aguda, una disminución del nivel de fibrinógeno u otros efectos adversos graves como nefrotoxicidad. Los meta-análisis y revisiones sistemáticas incluidos en el presente informe, refieren que los regímenes de tigeciclina sola o combinados con colistina fueron significativamente menos nefrotóxicos que los regímenes basados en colistina.

La tigeciclina cuenta a la fecha con un total de 12 registros de reportes de eventos adversos en nuestro país, siendo los trastornos gastrointestinales el grupo con mayor porcentaje de registro.

La Tigeciclina 50 mg inyectable, no se encuentra incluida en la actual Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

XIV. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento Tigeciclina 50 mg inyectable, para el tratamiento de rescate a infecciones por Acinetobacter baumannii multirresistente sin bacteremia, el Equipo técnico acuerda **no incluir** el medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).