

José Barberán  
Santiago Salso  
Almudena Alhambra

# Tigeciclina: 10 años de historia y en plena vigencia

Hospital Madrid Universitario Montepríncipe. Universidad CEU San Pablo. Madrid

### ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Tigeciclina es un derivado de minociclina con un radical butilglicilamido en el anillo D de la molécula (figura 1) que le confiere una afinidad por la subunidad 30S del ribosoma bacteriano cinco veces mayor y por tanto una capacidad intrínseca superior para inhibir la síntesis proteica mediante el bloqueo de la entrada del ADN de transferencia en el sitio A<sup>1,2</sup>. Este radical también impide la captación del fármaco por la mayoría de las proteínas de las bombas de flujo que afectan a los compuestos de su mismo grupo, generalmente asociadas a la hiperexpresión de un gen regulador<sup>3,4</sup>. Este mecanismo de acción hace que tigeciclina no tenga resistencia cruzada con los fármacos más utilizados en las infecciones nosocomiales para grampositivos (vancomicina, daptomicina y linezolid) y gramnegativos (betalactámicos y aminoglucósidos)<sup>5</sup>.

La interpretación de las pruebas de sensibilidad se hace en función de los puntos de corte establecidos por la FDA (*Food and Drug Administration*) y el EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) que son similares con la excepción de los de las enterobacterias (CMI  $\leq 2$  mg/L para la FDA y CMI  $\leq 1$  mg/L para el EUCAST)<sup>6-8</sup> (tablas 1 y 2). Además, el EUCAST ha establecido un punto de corte de sensibilidad no relacionado con la especie CMI  $\leq 0,25$  mg/L (tabla 2)<sup>8</sup>. Estas diferencias hacen que en ocasiones una bacteria pueda considerarse sensible o resistente según el criterio que se elija.

El espectro de tigeciclina es uno de los más amplios<sup>9</sup>. Entre los cocos grampositivos se encuentran *Staphylococcus* spp. (sensibles y resistentes a metilina y *Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina [VISA]), cuya CMI es la más baja de todos los antiestafilocócicos, *Enterococcus* spp., tanto *E. faecalis* como *E. faecium* (sensibles y resistentes a vancomicina), y *Streptococcus* spp. (sensibles y resistentes a penicilina y tetraciclinas) (tabla 3). La mayoría de las entero-

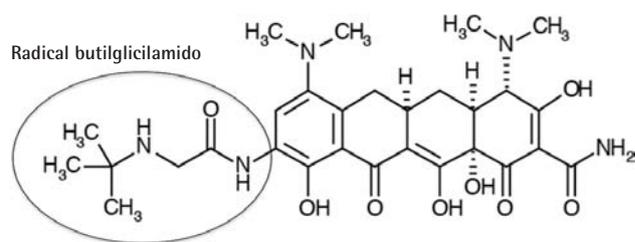


Figura 1 Estructura molecular de tigeciclina

bacterias se inhiben con concentraciones entre 0,25 y 1 mg/L (inferiores a los puntos de corte establecidos) con independencia de que produzcan o no BLEE (betalactamasas de espectro extendido), ampC o carbapenemasas, y sean o no resistentes a quinolonas. Otro tanto ocurre para *Shigella* spp. y *Salmonella* spp. Sin embargo, su actividad es menor frente a *Proteus* spp., *Providencia* spp. y *Morganella morganii* ya que la CMI<sub>90</sub> se encuentra por encima del punto de corte más permisivo que es el de la FDA, por eso el EUCAST no considera a tigeciclina un antibiótico adecuado para el tratamiento de estos microorganismos. *Serratia marcescens* se sitúa en un punto intermedio entre *Escherichia coli* y *Morganella morganii* con una CMI<sub>90</sub> de 2-4 mg/L. Por lo que se refiere a bacilos gramnegativos no fermentadores el principal problema de actividad es *Pseudomonas aeruginosa*. Prácticamente más del 90% de las cepas no se inhiben con concentraciones de tigeciclina por debajo de los valores habituales de los puntos de corte de sensibilidad. Actualmente se considera un microorganismo con una resistencia intrínseca a tigeciclina que está mediada por la bomba de flujo MexXY<sup>9,10</sup>. La situación de *Stenotrophomonas maltophilia* es bastante buena con más del 95% de las cepas sensibles (CMI  $\leq 2$  mg/L)<sup>11,12</sup>. Asimismo, se considera que tigeciclina es razonablemente activa frente a *Acinetobacter baumannii* y algunas otras especies de *Acinetobacter*, con CMI<sub>90</sub> entre 0,5 y 2 mg/L<sup>9</sup>. Tigeciclina también es activa frente a algunos de los patógenos respiratorios como *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*, y sobre *Neisseria* spp., sin influir el que sea sensible o resistente a tetraciclinas. Asimismo, se ha observado una acti-

Correspondencia:  
José Barberán  
Hospital Madrid Universitario Montepríncipe  
Universidad CEU San Pablo  
Madrid  
E-mail: Barberan60@gmail.com

	CMI (mg/L)			Halo (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>S. aureus</i>	≤ 0,5	-	-	≥ 16	-	-
<i>Streptococcus</i> spp.	≤ 0,25	-	-	≥ 16	-	-
<i>E. faecalis</i>	≤ 0,25	-	-	≥ 16	-	-
Enterobacterias	≤ 2	4	≥ 8	≥ 16	15-18	≤ 14
Anaerobios	≤ 4	8	≥ 16	-	-	-

	CMI (mg/L)		Halo (mm)	
	S	R	S	R
<i>S. aureus</i>	≤ 0,5	> 0,5	≥ 18	< 18
<i>Streptococcus</i> spp., distinto a <i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5	≥ 19	< 16
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,25	> 0,5	≥ 18	< 15
Enterobacterias <sup>9</sup>	≤ 1	> 2	≥ 18	< 15
No relacionado con la especie	≤ 0,25	> 0,5	-	-

<sup>9</sup> Salvo a *Proteus*, *Providencia* y *Morganella* spp.

vidad relativamente buena en *Eikenella corrodens* (tabla 4). De entre las bacterias anaerobias con relevancia clínica son en general sensibles *Clostridium difficile* y *Clostridium perfringens*, otras bacterias grampositivas y las del grupo *fragilis*, si bien no lo es tanto *Bacteroides fragilis* (tabla 5). Además, tigeciclina tiene buena actividad sobre micobacterias de crecimiento rápido (*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium fortuitum*) sean sensibles o resistentes a tetraciclinas, *Chlamydothya pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma pneumoniae*. Pero es reducida frente a otras micobacterias como *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium lentiflavum*, *Mycobacterium marinum* y *Mycobacterium kansasii*, y *Ureaplasma urealyticum*<sup>9</sup> (tabla 6). Tigeciclina es más activa que minociclina sobre *Nocardia* spp., como ha demostrado un estudio con más de 50 aislados<sup>13</sup>. Lo mismo ocurre sobre corinebacterias y bacterias coreniformes, incluido *Rodococcus equi*, y *Listeria monocytogenes*<sup>14</sup>. La actividad de tigeciclina también es excelente en grupos de bacterias multirresistentes como enterobacterias productoras de BLEE, de betalactamasas ampC plasmídicas, carbapenemasas y carentes de porinas, no sensibles a muchos compuestos como quinolonas y betalactámicos<sup>15-17</sup>.

*A. baumannii*, por su multirresistencia, es una de las bacterias que mayor interés ha suscitado para ser tratadas con tigeciclina. En un estudio europeo en el que más del 60% de las cepas de *A. baumannii* estudiadas en nuestro país eran re-

sistentes a imipenem, la CMI de tigeciclina fue de 1 mg/L<sup>18</sup>. En otro trabajo en el que se han estudiado 5127 aislados de *Acinetobacter* spp., pertenecientes a 140 hospitales de 30 países de Norteamérica, Sudamérica, Europa y la región del pacífico de Asia, la sensibilidad global a tigeciclina (CMI ≤ 2 mg/L) fue de al menos el 90%. De las 60 muestras españolas más del 80% tenían una CMI ≤ 1 mg/L a tigeciclina y el 90% estaban incluidas cuando el punto de corte establecido era ≤ 2<sup>19</sup>. En un centro español (n= 142) el 88% de las cepas fueron sensibles a tigeciclina (CMI ≤ 2 mg/L)<sup>11</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país posteriormente en 2010, con participación de 43 hospitales y en el que se analizaron 456 aislados de *Acinetobacter* spp., sólo el 24% eran resistentes a tigeciclina (sensible: CMI<sub>90</sub> ≤ 1 mg/L), frente a más del 80% a carbapenémicos y tetraciclinas<sup>20</sup>. Sin embargo, la interpretación de estos datos publicados es controvertida derivada por un lado de la falta de definición de un punto de corte de sensibilidad, si bien en la mayoría de los estudios se aplican los aceptados por la FDA y EUCAST para las enterobacterias<sup>19</sup>, y por otro del problema metodológico que subyace en la determinación de la actividad *in vitro* de tigeciclina en *Acinetobacter* spp. ya que se han detectado variaciones considera-

bles en función del medio y condición<sup>21-24</sup>. Bolmström et al. en un trabajo observaron que la determinación de la actividad de tigeciclina medida por Etest o microdilución eran prácticamente equivalentes<sup>25</sup>. Pero estos resultados han sido cuestionados en estudios posteriores<sup>26,27</sup>. En uno de ellos la concordancia entre estas técnicas se observó sólo en un pequeño número de casos y en la mayoría la CMI obtenida por Etest superaba en 2-8 diluciones a la alcanzada por microdilución<sup>26</sup>. Por tanto, es posible que no sean ciertas las CMI de *A. baumannii* determinadas por Etest en muchos trabajos. Algo parecido ocurre también en este microorganismo al comparar la difusión en disco con la microdilución e incluso se han observado diferencias en la CMI entre varios medios sólidos<sup>21,23</sup>. En general, parece que el método de microdilución es bastante fiable para establecer la CMI de *Acinetobacter* spp. a tigeciclina, y que los medios sólidos lo son menos o bastante menos, tanto en *Acinetobacter* spp. como en *Enterobacter* spp y *Serratia marcescens*<sup>28,29</sup>. Las causas de estas variaciones no se conocen bien todavía, pero parece influir la oxidación de tigeciclina con el paso del tiempo en los medios de cultivo que la hacen menos activa con el consiguiente aumento de la CMI<sup>30</sup>. Asimismo, se ha observado que el contenido de ciertos cationes en los medios de cultivo, en particular de manganeso, también hace aumentar la CMI de tigeciclina. El antibiótico y el manganeso forman un complejo que reduce la actividad *in vitro* del primero<sup>31,32</sup>. Desde el punto de vista clínico, el cambio de la CMI de tigeciclina en 2-4 veces, dependiendo del método o de sus condiciones, tiene un enor-

**Tabla 3** Actividad de tigeciclina frente a grampositivos<sup>9</sup>

Microorganismo	CMI <sub>90</sub> (mg/L)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125-1
SASM	0,25-0,5
SARM	0,25-1
VISA	0,5
<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i>	0,25-1
Sensible a meticilina	0,25-1
Resistente a meticilina	0,25-1
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,13-0,5
<i>Enterococcus faecium</i>	0,13-0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,02-0,5
Sensible a penicilina	0,13-0,25
Intermedio a penicilina	0,06-0,5
Resistente a penicilina	0,13-0,25
Sensible a tetraciclina	0,03
Resistente a tetraciclina	0,03
<i>Streptococcus</i> grupo A	0,06-0,25
<i>Streptococcus</i> grupo B	0,06-0,25
<i>Streptococcus viridans</i>	0,03-0,5
Sensible a penicilina	0,25
Resistente a penicilina	0,06
Sensible a tetraciclina	0,06
Resistente a tetraciclina	0,13

SASM: *S. aureus* sensible a meticilina

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina

VISA: *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina

me impacto final a la hora de considerar que la bacteria sea sensible o resistente.

En cuanto a la evolución temporal de la actividad *in vitro* de tigeciclina sobre los microorganismos (grampositivos y gramnegativos aerobios, y anaerobios), los estudios de vigilancia muestran estabilidad, de tal manera que las tasas de resistencia no suelen superar el 5%, excepto en *A. baumannii*<sup>33-40</sup>. No obstante, en enterobacterias, particularmente en *Klebsiella pneumoniae*, se han comunicado cifras mayores en algunos trabajos clínicos<sup>41-48</sup>.

La resistencia bacteriana a tigeciclina está mediada generalmente por bombas de flujo de amplio espectro o multifármacos, algunas de ellas pertenecientes a la familia resistencia-nodulación-división y con frecuencia se asocian a la hiperexpresión de un gen regulador<sup>44,48</sup>. Se encuentran en distintas especies de bacterias, con resistencia intrínseca a tigeciclina como *P. aeruginosa* (MexXY-OprM)<sup>10</sup> y *P. mirabilis* (AcrAB)<sup>49</sup>, y excepcionalmente en microorganismos inicialmente sensibles

**Tabla 4** Actividad de tigeciclina frente a gramnegativos<sup>9</sup>

Microorganismo	CMI <sub>90</sub> (mg/L)
<i>E. coli</i>	0,25-1
BLEE (-)	0,25-1
BLEE (+)	0,5-1
Sensible a ciprofloxacino	1
Resistente a ciprofloxacino	1
<i>K. pneumoniae</i>	1-2
BLEE (-)	1-2
BLEE (+)	1-2
<i>M. morgani</i>	4
<i>P. mirabilis</i>	8
<i>P. vulgaris</i>	4
<i>Providencia</i> spp.	8
<i>Shigella</i> spp.	0,5
<i>Salmonella</i> spp.	1
<i>Citrobacter</i> spp.	0,5-2
<i>Enterobacter</i> spp.	1-2
<i>S. marcescens</i>	2-4
<i>S. maltophilia</i>	2-4
<i>P. aeruginosa</i>	16-32
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,5-8
<i>B. cepacia</i>	4-32
<i>H. influenzae</i>	0,5-2
<i>M. catarrhalis</i>	0,13-0,5
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,13-1
Sensible a tetraciclina	0,13
Resistente a tetraciclina	0,5
<i>E. corrodens</i>	2

BLEE: betalactamasa de espectro extendido

como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Salmonella enterica* (sistema AcrAB)<sup>4,50,51</sup>, y *S. marcescens* (SdeXY)<sup>52</sup>. En el caso de *Acinetobacter* spp. la resistencia se asocia a una sobreexpresión de los sistemas AdeABC, AdeIJK y TetA<sup>53-56</sup>. El sistema TetX se ha implicado en la resistencia observada en *Bacteroides*<sup>48,57</sup>. Los mecanismos de resistencia de los grampositivos a tigeciclina son menos conocidos, aunque se ha relacionado a *S. aureus* con el sistema MATE<sup>58</sup>. Las resistencias por medio de estos mecanismos pueden ser seleccionados por otros antibióticos, por lo que la reserva del uso de tigeciclina no preserva su futura actividad<sup>59</sup>.

En estudios *in vitro*, la combinación de tigeciclina con

**Tabla 5** Actividad de tigeciclina frente a anaerobios<sup>9</sup>

Microorganismo	CMI <sub>90</sub> (mg/L)
<i>B. fragilis</i>	2
<i>Bacteroides</i> del grupo <i>fragilis</i>	0,13-2
<i>C. perfringens</i>	0,25-1
<i>C. difficile</i>	0,03-0,13
<i>P. acnes</i>	0,06
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,03-0,25
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,06
<i>Prevotella</i> spp.	0,06-1
<i>Porphyromonas</i> spp.	0,06

rifampicina, amikacina, colistina, cotrimoxazol, daptomicina y algunos betalactámicos ha puesto de manifiesto sinergia en alrededor del 50% en grampositivos y gramnegativos, incluido *Acinetobacter* spp. Raramente se ha observado antagonismo<sup>60-65</sup>. En biopelículas estafilocócicas, tigeciclina se ha mostrado muy activa con CMI de las más bajas, eficiente en la inhibición de estas estructuras y sinérgica con rifampicina y N-acetilcisteína<sup>66-69</sup>.

La actividad de tigeciclina sobre la mayoría de los microorganismos nosocomiales, incluidos los multirresistentes, donde a veces es la única opción terapéutica, hace necesaria para los clínicos, hoy más que nunca, la posibilidad de conocer los perfiles de sensibilidad bacteriana a este antibiótico que emiten los laboratorios de microbiología de los hospitales.

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Tigeciclina es un fármaco de gran liposolubilidad que va a condicionar sus propiedades farmacocinéticas: acceso rápido a los tejidos y al interior de la células desde el plasma, de los que se va eliminando posteriormente de forma lenta<sup>70,71</sup>.

Por su perfil farmacocinético, se pueden diferenciar dos volúmenes de distribución, uno central (plasmático) que es de 1,15 l/kg y otro periférico (tisular) mayor de 7,2 l/kg, a pesar de su elevada unión proteica (71-89%)<sup>70,71</sup>. En relación con otros antimicrobianos, el volumen de distribución de tigeciclina sólo es superado por los macrólidos y azoles. Tigeciclina alcanza concentraciones muy altas, en comparación con la plasmática, en la vía biliar, en la bilis y la mucosa del colon<sup>72</sup>. En otras localizaciones como pulmón y hueso son más bajas, pero aún así mayores que las plasmáticas. Sin embargo, en algunas localizaciones como el líquido sinovial y cefalorraquíeo las concentraciones son inferiores a las séricas (tabla 7)<sup>72</sup>. La causa de estas diferencias en las concentraciones viene determinada por la celularidad que hay en cada uno de estos sitios anatómicos. La concentración intracelular de tigeciclina es 20-30 veces superior a la extracelular<sup>73</sup>. A pesar de esta tendencia del

**Tabla 6** Actividad de tigeciclina frente a micobacterias y bacterias atípicas<sup>9</sup>

Microorganismo	CMI <sub>90</sub> (mg/L)
<i>M. abscessus</i>	
Sensible a tetraciclina	0,25
Resistente a tetraciclina	0,25
<i>M. chelonae</i>	
Sensible a tetraciclina	≤0,13
Resistente a tetraciclina	≤0,13
<i>M. grupo fortuitum</i>	
Sensible a tetraciclina	≤0,13
Resistente a tetraciclina	≤0,13
<i>M. avium</i> complex	> 32
<i>M. lentiflatum</i>	> 32
<i>M. marinum</i>	3-16
<i>M. kansasii</i>	32
<i>C. pneumoniae</i>	0,13
<i>M. hominis</i>	0,5
<i>M. pneumoniae</i>	0,25
<i>U. urealyticum</i>	8

fármaco a distribuirse en los tejidos, su concentración plasmática, sobre todo tras dosis múltiples, está por encima de los puntos de corte de sensibilidad establecidos para la mayoría de los cocos grampositivos, pero no en el caso de las enterobacterias, para las que habría que administrar dosis ≥100 mg/día<sup>6,8,70</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los puntos de corte de sensibilidad establecidos son sólo una ayuda para el tratamiento pero no una regla matemática. En este sentido, es bien conocida la efectividad de los betalactámicos en el tratamiento de las infecciones respiratorias bajas, aún cuando su concentración en el esputo está muy por debajo 8 mg/l, punto que separa en estos casos la sensibilidad de la resistencia<sup>74</sup>.

La eliminación plasmática de tigeciclina se realiza sólo en un 10% por vía renal. El 50% lo hace de forma activa por el circuito bilis-heces con poca circulación enterohepática<sup>70,71</sup>. Como consecuencia de la escasa eliminación renal de tigeciclina, sus parámetros farmacocinéticos no varían en la insuficiencia renal grave ni con la hemodiálisis. La hemofiltración tampoco modifica al fármaco por el poco tiempo que permanece en plasma<sup>70,71,75,76</sup>. Estos hechos hacen que en el paciente con insuficiencia renal y en el crítico se recomiende la dosis normal y puede constituir una ventaja para el tratamiento. Por el contrario, el ajuste de dosis si es necesario en la insuficiencia hepática estadio Child C por la acumulación del fármaco y en concreto se recomienda reducir la dosis de mantenimiento a la mitad (25 mg/12 h), pero no la de carga<sup>8,74</sup>.

La metabolización hepática de tigeciclina es del 30% y de

**Tabla 7** Concentraciones de tigeciclina a las 24 horas de la infusión en suero, tejidos y líquidos corporales<sup>72</sup>

Sitio de muestra	Suero (mg/L)	Sitio (mg/L o mg/kg)	Relación sitio/suero
Bilis	0,066 ± 0,016	55,8 ± 50,5	822 ± 644
Vesícula biliar	0,066 ± 0,016	2,52 ± 3,19	34 ± 37
Colon	0,078 ± 0,029	0,575 ± 0,485	6,4 ± 4,6
Pulmón	0,088 ± 0,103	0,401 ± 0,222	11,2 ± 4
Hueso	0,057 ± 0,016	0,090 ± 0,005	1,95 ± 0,17
Líquido sinovial	0,061 ± 0,017	0,042 ± 0,011	0,71 ± 0,15
LCR	0,062 ± 0,018	0,025 ± 0,005	0,41 ± 0,07

LCR: líquido ceforraquídeo

tipo no microsomal (glucuronización, N-acetilación y citocromos distintos al CYP450), lo que evita la aparición de interacciones medicamentosas. Hay descrita una con anticoagulantes orales sin relevancia clínica ni modificación del INR<sup>70,71</sup>. La semivida de eliminación de tigeciclina es alta, en torno a las 37 horas, lo que permitiría administrarla una vez al día, sin embargo se recomienda cada 12 horas para mejorar la tolerancia digestiva del fármaco<sup>70,71</sup>. Las condiciones farmacocinéticas de tigeciclina no se ven alteradas por razones de edad y sexo<sup>70,71</sup>.

El parámetro farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) que mejor predice la eficacia clínica y la erradicación microbiológica de tigeciclina es el  $ABC_{24h}$  (área bajo la curva)/CMI<sup>71,75</sup>. A partir de varios estudios con este antibiótico en infecciones complicadas de piel y partes, intraabdominales y neumonía comunitaria se han identificado unos puntos de corte para estafilococos y estreptococos (11,4-17,9), enterobacterias (6,96) y neumonía comunitaria ( $\geq 12,8$ )<sup>77-79</sup>. El potencial de estos puntos de corte ha sido analizado posteriormente en una simulación Monte Carlo. Con el punto de corte  $\geq 17,9$  para *S. aureus*, la probabilidad media de erradicación microbiológica fue 94% y 66% para una CMI  $\leq 0,25$  y  $\geq 0,5$  mg/L, respectivamente<sup>80</sup>. En el caso de las enterobacterias para un punto de corte  $\geq 6,96$ , la probabilidad media de curación clínica fue del 94% con una CMI  $\leq 0,25$  mg/L, del 84% con una CMI de 0,5 mg/L y del 67% con una CMI de 8 mg/L<sup>81</sup>. Al relacionar estos valores con el  $ABC_{24h}$  de tigeciclina en plasma que oscila entre 4,18 y 5,35 mgxh/l, se observa que si la CMI es de 0,5 mg/L el parámetro FC/FD se cumple, pero si la CMI es de 1 mg/L estaría en el límite inferior<sup>72</sup>. Por el contrario, la situación es más favorable en el foco infeccioso tisular, donde la relación ABC/CMI es mucho mayor, ya que el  $ABC_{0-24h}$  de tigeciclina en bilis, vesícula biliar, colon y pulmón son 537, 23, 2,6 y 2 veces superiores a la sérica, respectivamente<sup>72</sup>. Del conocimiento de estos hechos y la falta de puntos de corte para el resto de microorganismos, se puede deducir que en infecciones por bacterias multirresistentes con CMI altas, sobre todo localizadas en el torrente circulatorio, sería conveniente el uso de tigeciclina a dosis más altas de las convencionales, en torno a los 150-200 mg/día o recurrir a la terapia combinada con otros antibióticos<sup>82,83</sup>.

## EXPERIENCIA CLÍNICA

Tigeciclina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc), intraabdominales (IIA) y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). En Europa tiene las mismas indicaciones con la excepción de la NAC. Sendos ensayos clínicos de no inferioridad, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego en fase 3 en los que tigeciclina se comparó con vancomicina más aztreonam, imipenem y levofloxacino, respectivamente han permitido estas indicaciones clínicas<sup>84-86</sup>.

### Infección de piel y partes blandas

El ensayo clínico pivotal en IPPBc con 1.100 pacientes se compone de dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, en fase 3. Las tasas de curación clínica para tigeciclina y vancomicina más aztreonam fueron del 79,7% y 81,9% en la valoración por intención de tratar y del 86,5% y 88,6% en los pacientes clínicamente evaluables<sup>84</sup>. En un estudio en fase 3, multicéntrico, aleatorizado 3:1 y doble ciego, se ha comparado la eficacia de tigeciclina frente a vancomicina en IPPBc causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La tasas de curación clínica fueron equiparables tanto en la valoración por intención de tratar [78,6% (55/70) vs. 87% (20/23)] como en la población microbiológicamente evaluable [86,4% (51/59) vs. 86,9%(20/23)]<sup>87</sup>. Más adelante, en un ensayo clínico en fase 3b/4, aleatorizado y abierto, tigeciclina se ha comparado a ampicilina-sulbactam o amoxicilina-clavulánico en IPPBc. En los pacientes clínicamente evaluables tratados con tigeciclina curaron 162 de 209 (77,5%) frente a los 152 de 196 (77,6%) con el comparador. La erradicación en los pacientes microbiológicamente evaluables fue del 79,2% para tigeciclina y del 76,8% para el betalactámico<sup>88</sup>. Tigeciclina también se ha comparado con delafloxacino, a dos dosis diferentes, en IPPBc en un ensayo clínico en fase 2, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego. El principal microorganismo causal fue *S. aureus* con predominio de los SARM. En los pacientes clínicamente evaluables las tasas de curación fueron las siguientes: 91,2% tigeciclina, 94,3% delafloxacino 300 mg/12 y 92,5% delafloxacino 450 mg/12 h<sup>89</sup>. El último ensayo clínico de tigeciclina en IPPBc es uno en fase 3, doble ciego, de no inferioridad frente a ertapenem ± vancomicina en el pie diabético. La dosis de tigeciclina y ertapenem fueron de 150 mg y 1 g diarios, respectivamente. En el mismo estudio tigeciclina no reunió los criterios establecidos de no inferioridad en relación con el comparador y además sus efectos adversos (náuseas y vómitos) y tasa de discontinuación fueron significativamente más elevados<sup>90</sup> (tabla 8).

Asimismo, se han publicado varios estudios observacionales de tipo prospectivo con tigeciclina en pacientes críticos y no críticos con tasas de curación que van del 63% al 82%<sup>91-95</sup>. En los primeros las infecciones suelen afectar a los tejidos profundos, con frecuencia son necrosantes y precisan cirugía<sup>93-95</sup>.

**Tabla 8** Eficacia y seguridad de tigeciclina en IPPBc en ensayos clínicos

Autor	Tipo estudio	N	Tigeciclina (mg)	Comparador	Respuesta clínica p	Efectos adversos <sup>a</sup> p
Ellis-Grosse <sup>84</sup>	Doble ciego	1116	100 inicial 50/12 h	Vancomicina + aztreonam	NS	< 0,001
Florescu <sup>87</sup>	Doble ciego	157	100 inicial 50/12 h	Vancomicina o Linezolid	NS	< 0,005 <sup>b</sup>
Matthews <sup>88</sup>	Abierto	531	100 inicial 50/12 h	Amoxicilina/clavulánico o Ampicilina/sulbactam	NS	< 0,005
O'Riordan <sup>89</sup>	Doble ciego	150	100 inicial 50/12 h	Delaflaxacino	NS	NS
Lauf <sup>90</sup>	Doble ciego	1073	150/24 h	Ertapenem ± vancomicina	< 0,005	< 0,003

<sup>a</sup> Náusea, vómitos y diarrea<sup>b</sup> Sólo frente a vancomicina**Tabla 9** Eficacia y seguridad de tigeciclina en IIA en ensayos clínicos

Autor	Tipo estudio	N	Tigeciclina (mg)	Comparador	Respuesta clínica p	Efectos adversos <sup>a</sup> p
Babinchak <sup>85</sup>	Doble ciego	1642	100 inicial 50/12 h	Imipenem/cilastina	NS	< 0,01
Chen <sup>97</sup>	Abierto	199	100 inicial 50/12 h	Imipenem/cilastina	NS	< 0,005
Towfigh <sup>98</sup>	Abierto	473	100 inicial 50/12 h	Ceftriaxona + metronidazol	NS	0,014 <sup>b</sup>
Qvist <sup>99</sup>	Abierto	473	100 inicial 50/12 h	Ceftriaxona + metronidazol	NS	NS

<sup>a</sup> Náusea, vómitos y diarrea<sup>b</sup> Sólo para náuseas

Una revisión sobre estos trabajos realizados en Europa entre los años 2006 y 2011 con inclusión de 254 pacientes, documenta el uso de tigeciclina en la práctica clínica diaria. Los pacientes que recibieron este fármaco superaban los 60 años, la mayoría presentaban alguna comorbilidad, más de la mitad tenían una infección nosocomial y el 34% estaban en unidades de cuidados intensivos. El APACHE II y SOFA medio fueron de 15,0±7,9 y 5,8±3,9, respectivamente. El agente causal más frecuente fue *S. aureus* (52,7%), el 32% de las infecciones eran polimicrobianas y el 30% de los microorganismos tenían algún tipo de resistencia. Más del 70% de los pacientes recibieron tigeciclina en monoterapia y la duración media del tratamiento fue de 12 días. La respuesta clínica global fue del 80% y del

86% cuando se administró tigeciclina en solitario. Estas tasas fueron inferiores en las infecciones más graves: APACHE II ≥ 15 (75%) y SOFA ≥ 7 (58%)<sup>96</sup>.

### Infeción intraabdominal

El ensayo clínico pivotal en IIA es el resultado de otros dos estudios aleatorizados, doble ciego, en fase 3. El número de casos aleatorizados superó el millar y la curación clínica en los pacientes microbiológicamente evaluables fue del 86% para tigeciclina e imipenem<sup>85</sup>. Tigeciclina también se ha comparado a imipenem en otro ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y abierto, realizado en China (n= 199). La tasa de curación en pacientes microbiológicamente evaluables fue

**Tabla 10** Eficacia y seguridad de tigeciclina en neumonía en ensayos clínicos

Autor	Tipo estudio	N	Tigeciclina (mg)	Comparador	Respuesta clínica p	Efectos adversos <sup>a</sup> p
Tanaseanu <sup>86</sup>	Doble ciego	859	100 inicial 50/12 h	Levofloxacino	NS	< 0,01
Bergallo <sup>105</sup>	Doble ciego	418	100 inicial 50/12 h	Levofloxacino	NS	≤ 0,05
Dartois <sup>104</sup>	Doble ciego	574	100 inicial 50/12 h	Levofloxacino	NS	-
Ramírez <sup>106</sup>	Doble ciego	425	100 inicial 50/12 h	Levofloxacino	NS	-
Freire <sup>107</sup>	Doble ciego	954	100 inicial 50/12 h	Imipenem/cilastatina	< 0,05 <sup>b</sup>	< 0,05
Ramírez <sup>108</sup>	Doble ciego	108	150 inicial 75/12 h o 200 inicial 100/12 h	Imipenem/cilastatina	NS	-

<sup>a</sup> Náusea, vómitos y diarrea<sup>b</sup> Sólo en NVM

de 86,5% para tigeciclina y 97,6% para imipenem, y de 81,7% y 90,9%, respectivamente, en la valoración por intención de tratar<sup>97</sup>. Dos ensayos clínicos de características similares al anterior han comparado tigeciclina con ceftriaxona más metronidazol en IIA sin hallar diferencias en la eficacia<sup>98,99</sup>. En el primero, con 473 pacientes, la curación clínica fue del 70,4% vs. 74,3% y la erradicación microbiológica del 68,1% vs. 71,5%<sup>98</sup>. En el segundo, los porcentajes de curación clínica fueron de 81,8% (162/198) vs. 79,4% (150/189) para tigeciclina y ceftriaxona más metronidazol, respectivamente, y los de erradicación del 82,4% (98/119) para tigeciclina y del 79,6% (86/108) para el comparador<sup>99</sup> (tabla 9).

Con respecto a los estudios observacionales en IIA, la respuesta a tigeciclina en pacientes críticos y no críticos va del 54% al 88%<sup>91-95,100,101</sup>. En el de Maseda et al, hecho en nuestro país en pacientes críticos, tigeciclina en combinación (piperacilina-tazobactam 43,5% y fluconazol 52,2%) fue considerado un tratamiento empírico adecuado en el 95% de los casos con una tasa de respuesta favorable del 78%<sup>101</sup>. Una revisión sobre estos trabajos realizados en Europa mostró que los 785 pacientes con IIA que recibieron tigeciclina se caracterizaban por tener una edad media de 63 años, comorbilidad (88%), infección de origen nosocomial (65%), estancia en unidades de cuidados intensivos (56%) y peritonitis secundaria (65%). La media del APACHE II fue del 16,9±7,6 y del SOFA de 7,0±4,2. Los microorganismos más aislados fueron *E. coli* (41%) y *E. faecium* (40%). El 49% de las infecciones fueron polimicrobianas con 17% de patógenos resistentes. El 54% de los pacientes recibieron tigeciclina en monoterapia y la duración media del tratamiento fue de 10,6 días. La respuesta clínica global alcanzó el 77%, más

alta en los tratamientos en monoterapia (80%) y sólo del 54% cuando el SOFA era ≥ 7<sup>102</sup>.

La revisión de los estudios observacionales europeos, tanto de IIA como de IPPBc, ha puesto de manifiesto que tigeciclina sólo fue la primera opción de tratamiento en el 36% de los casos y como monoterapia en el 50%. Las principales razones para su uso fueron el fracaso de otros tratamientos (46%), hacer una cobertura de amplio espectro (41%) y sospecha de patógenos resistentes (39%)<sup>103</sup>.

### Neumonía

El ensayo pivotal de la NAC que compara tigeciclina con levofloxacino es suma de otros dos estudios y está formado por más de 800 pacientes, 47% con grados III a V de la escala de Fine. La respuesta clínica de tigeciclina y levofloxacino fue similar en los pacientes clínicamente evaluables [89% (253/282) vs. 86% (252/292)] y en la valoración por intención de tratar [81% (319/394) vs. 79% (321/403)]<sup>86</sup>. La mayor diferencia entre ambos antibióticos (22,9), favorable a tigeciclina, se produjo en el grupo de pacientes diabéticos<sup>104</sup>. Tampoco hubo diferencias significativas en la estancia hospitalaria, duración del tratamiento y en la tasa de rehospitalización<sup>86</sup>. Cuando el ABC<sub>24h</sub>/CMI de tigeciclina era ≥ 12,8 la desaparición de la fiebre se produce significativamente antes<sup>79</sup>. Otro ensayo clínico doble ciego en fase 3 con 418 pacientes, también compara tigeciclina frente a levofloxacino en la NAC. Las tasa de curación fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento tanto en pacientes clínicamente evaluables (90,6% vs. 87,2%) como en la modificación por intención de tratar (78% vs. 77,8%)<sup>105</sup>. En

**Tabla 11** Eficacia de tigeciclina en terapia combinada

Autor	Infección	N	Monoterapia	Terapia combinada	Respuesta clínica	Mortalidad p
Tumbarello <sup>120</sup>	Bacteriemia por KPC	125	Tigeciclina Colistina Gentamicina	Biterapia <sup>a</sup> Triterapia <sup>b</sup>	-	0,02
Zarkotou <sup>121</sup>	Bacteriemia por KPC	53	Tigeciclina Colistina Gentamicina Carbapenem	Tigeciclina + <sup>c</sup>	-	0,001
Qureshi <sup>122</sup>	Bacteriemia por KPC	41	Tigeciclina Colistina Gentamicina Carbapenem Piper/tazo Amox/clav	Tigeciclina + colistina carbapenem aminoglucósido	-	0,01
Di Carlo <sup>124</sup>	IIA	30	Tigeciclina 100 mg inicial 50 mg / 12 h + Colistina	Tigeciclina 200 mg inicial 100 mg / 12 h + Colistina	-	0,005
Bucaneve <sup>139</sup>	Neutropenia febril	390	Piper/tazo	Piper/tazo + tigeciclina	< 0,001	NS

KPC: *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas

Piper/tazo: piperacilina/tazobactam

Amox-clav: amoxicilina/clavulánico

<sup>a</sup> Tigeciclina + colistina, gentamicina o meropenem

<sup>b</sup> Tigeciclina + colistina + meropenem o tigeciclina + gentamicina + meropenem

<sup>c</sup> Colistina, gentamicina, carbapenem o amikacina; colistina + gentamicina o colistina + carbapenem

un ensayo clínico en fase 3, prospectivo, aleatorizado y doble ciego en NAC tratadas con tigeciclina o levofloxacino, se ha estudiado el tiempo necesario para poder hacer terapia secuencial con levofloxacino oral. En los pacientes clínicamente evaluables la proporción de este cambio fue de 89,9% (124/138) para tigeciclina y 87,8% (137/156) para levofloxacino, con un tiempo medio necesario de 5 días. Los porcentajes de curación fueron comparables, 96,8% para tigeciclina y 95,6% para levofloxacino<sup>106</sup> (tabla 10).

La eficacia y seguridad de tigeciclina también ha sido explorada en la neumonía hospitalaria (NH) en un ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de no inferioridad. Se incluyeron 945 pacientes, de los que 235 tenían una neumonía asociada a ventilación mecánica (NVM). En el mismo, la asociación de tigeciclina y ceftazidina fue comparada con imipenem más vancomicina. Las tasas de curación globales fueron equiparables, del 67,9% para el grupo de tigeciclina y del 78,2% para el de imipenem en los pacientes clínicamente evaluables y del 62,7% y 67,6% en la valoración por intención de tratar, respectivamente. Sin embargo, en los pacientes con

NVM, la eficacia de tigeciclina (47,9%) fue inferior a la de imipenem (70,1%) con una diferencia que excedía el 15%, criterio estadístico preestablecido de no inferioridad entre los grupos de tratamiento. Además, los pacientes con NVM tratados con tigeciclina tenían una mortalidad superior a la de imipenem. Por otro lado, la media del ABC<sub>24h</sub>/CMI de tigeciclina en los pacientes ventilados (1,7) fue significativamente inferior al alcanzado en los casos que no necesitaron este procedimiento (4,3)<sup>107</sup>. Posteriormente, basado en la conveniencia de aumentar el radio ABC<sub>24h</sub>/CMI, se ha llevado a cabo un ensayo clínico en fase 2 multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en la NH, incluida la NVM, que compara dosis altas de tigeciclina (dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg/12 h y dosis inicial de 150 mg seguido de 75 mg/12 h) frente a 1 g/8 h de imipenem/cilastatina. Las tasas de curación en la población clínicamente evaluable fueron del 85% (17/20), 69,6% (16/23) y 75% (18/24), respectivamente. La media del ABC/CMI en los pacientes curados fue de 24,3±20,4 y en los que hubo fracaso de 22,8±9,5<sup>108</sup> (tabla 10). En los estudios observacionales la respuesta de la NH a tigeciclina ha oscilado entre el 45% y 88%<sup>92,95,109</sup>.

### Infecciones por patógenos multirresistentes

El incremento de microorganismos multirresistentes (MMR), incluidos los del grupo ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp.), que se ha producido en nuestro entorno, ha limitado de forma significativa las posibilidades terapéuticas en la actualidad<sup>110-113</sup>. En este contexto, los clínicos han fijado la atención en tigeciclina que ha empezado a usarse fuera de indicación en monoterapia o terapia combinada en infecciones graves causadas por estas bacterias, especialmente en los casos de *Klebsiella* spp. productoras de carbapenemasas (KPC) y *Acinetobacter* spp. con resultados satisfactorios.

**Cocos grampositivos.** Además del ensayo clínico de Florescu et al., en SARM, antes comentado<sup>87</sup>, la eficacia de tigeciclina también ha sido analizada en este microorganismo (incluidas cepas comunitarias productoras de la leucidina de Pantón-Valentine) en un trabajo de conjunto sobre 6 estudios clínicos (4 randomizados doble ciego y 2 abiertos). Se han incluido 378 pacientes con IPPBc, 79 correspondían a infecciones del pie diabético (IPD) sin osteomielitis. La dosificación de tigeciclina fue la habitual (100 mg de carga, seguida de 50 mg/12 h) excepto en un estudio con 150 mg/24 h. La duración del tratamiento osciló entre 14 y 28 días. Las tasas de curación clínica y microbiológica de tigeciclina fueron del 75,6% y 69,7%, respectivamente, y en la comparación con vancomicina no hubo diferencias significativas<sup>114</sup>.

En un estudio observacional prospectivo en pacientes graves con infecciones causadas por SARM (n= 132), la eficacia global de tigeciclina alcanzó el 61% y de forma particular: IPPBc 91% (50), IPD 100% (30), NH 70% (21), IIA 27% (19), bacteriemia 68% (15) y NAC 84% (11). En este mismo trabajo la eficacia global de tigeciclina, generalmente usada combinación, en infecciones por enterobacterias productoras de BLEE (67) fue del 31% y del 50% en el caso particular de IIA (35)<sup>115</sup>.

**Bacilos gramnegativos.** En un estudio en fase 3 multicéntrico, no comparativo y abierto se ha analizado la respuesta a tigeciclina de varios bacilos gramnegativos (*A. baumannii* 47%, *E. coli* 25%, *K. pneumoniae* 16,7% y *Enterobacter* spp. 11%) causantes de múltiples infecciones (IPPB 67%, IIA 14% y NH 14%). La tasa de curación clínica fue del 72,2% (26/36) y la erradicación en los pacientes microbiológicamente evaluables del 66,7% (24/36). En el caso de *A. baumannii* estas tasas fueron del 82,4% (14/17) y 64,7% (11/17), respectivamente<sup>116</sup>.

En un estudio retrospectivo en pacientes críticos con diversos tipos de infecciones (21 NVM/asociada a sistema sanitario, 10 bacteriemias y 14 infecciones quirúrgicas) causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes (*A. baumannii* 28 y *K. pneumoniae* 23), la eficacia de tigeciclina en monoterapia (100 mg de dosis de carga y 50 mg/12 h de mantenimiento) y en combinación (generalmente con colistina) fueron similares: 81% y 78%, respectivamente<sup>117</sup>.

En el tratamiento de las KPC hay varios trabajos con tigeciclina en monoterapia con dosis convencionales y elevadas, y terapia combinada. En una cohorte retrospectiva de casos de bacteriuria por KPC (n= 87) se comparó el aclaramiento mi-

crobiológico de varios antibióticos con el siguiente resultado: aminoglucósido 88% que fue significativamente mayor que el de polimixina B (64%, P= 0,02), tigeciclina (43%, p < 0,001) y el del grupo que no recibió tratamiento (36%, p ≤ 0,001)<sup>118</sup>. En una serie retrospectiva de 16 infecciones por KPC (neumonía 31%, infección urinaria 31%, peritonitis 20%, bacteriemia asociada a catéter 12% y meningitis 6%) en pacientes críticos, los que recibían una dosis de mantenimiento de tigeciclina de 200 mg tenían una mortalidad a los 30 días del 20%, mientras que ascendía al 33% cuando sólo se administraban 100 mg (p= 0,55)<sup>119</sup>. La terapia combinada parece ser más efectiva que la monoterapia según muestran los resultados de algunos trabajos publicados. El estudio retrospectivo de una cohorte de 125 pacientes con bacteriemias por KPC de tres hospitales italianos, ha mostrado que la mortalidad a los 30 días es significativamente menor con la terapia combinada (tigeciclina + colistina o gentamicina ± meropenem) que con la monoterapia (tigeciclina o colistina) (34,1% vs. 54,3%, p= 0,02)<sup>120</sup>. Otros dos estudios de las mismas características, uno griego y otro norteamericano, con menor número de pacientes, han llegado a las mismas conclusiones. En el primero el tratamiento combinado más frecuente fue tigeciclina con colistina, y en el segundo colistina o tigeciclina con un carbapenem<sup>121,122</sup>. Además de en la bacteriemia, la terapia combinada también se ha investigado en infecciones de otra localización por KPC. En una serie retrospectiva de 26 infecciones por KPC (NVM 16, bacteriemia 7, infección urinaria 2 y peritonitis 1) en pacientes críticos politraumáticos sin comorbilidad, la combinación de tigeciclina (100 mg/12 h) con gentamicina o colistina, y la adición a veces de fosfomicina como tercer antibiótico, fue efectiva en el 96% (24/26) de los casos, con una mortalidad cruda a los 30 días del 14%<sup>123</sup>. En un trabajo prospectivo de 30 casos de infecciones postquirúrgicas (15 abscesos intraabdominales, 8 de fuga anastomótica, 4 del sitio quirúrgico y 3 peritonitis) en pacientes críticos se valoró la combinación de colistina con tigeciclina a dosis estándar frente a altas dosis (dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg/12 h). Los 12 casos más graves recibieron la segunda pauta y en comparación con el resto tuvieron una significativa mejor respuesta clínica (p= 0,0035) y menor mortalidad (p=0,005)<sup>124</sup> (tabla 11).

La experiencia de tigeciclina en *A. baumannii* ha ido aumentando en los últimos años por las múltiples resistencias que este microorganismo expresa<sup>125,126</sup>. En dos series de NVM por *A. baumannii* las tasas de curación oscilaron entre 69% y 80%<sup>127,128</sup>. Más recientemente en otra serie retrospectiva de 55 NVM por *A. baumannii* resistentes a carbapenems, la respuesta clínica a otras alternativas fue la siguiente: ampicilina-sulbactam 60%, colistina 66%, aminoglucósido 80% y tigeciclina 90%, aunque en este último caso apareció resistencia intermedia en 4 de 6 casos<sup>129</sup>. Procedente de Taiwan, se ha publicado una serie retrospectiva de tigeciclina a dosis convencionales en pacientes críticos con neumonía por *A. baumannii*, donde la resolución clínica ha sido significativamente menor en las infecciones monomicrobianas que polimicrobianas (14/31, 45,2% vs. 56/85, 65,9%; p= 0,044)<sup>130</sup>.

En una serie turca de NVM, con bacteriemias en ocasio-

Tabla 12 Eficacia y mortalidad de tigeciclina frente a comparadores en meta-análisis.					
Autor	Nº estudios	Nº pacientes	Infecciones	Eficacia	Mortalidad
Iarikov <sup>141</sup>	8	5599	Aprobadas y no aprobadas	Menor	Mayor
Cai <sup>144</sup>	8	4561	Aprobadas	Similar	Similar
Yahav <sup>145</sup>	15	7654	Aprobadas y no aprobadas	Menor	Mayor
Tasina <sup>146</sup>	14	7409	Aprobadas y no aprobadas	Similar <sup>a</sup>	Similar
Prasad <sup>147</sup>	13	7434	Aprobadas y no aprobadas	Menor	Mayor
McGovern <sup>148</sup>	17	3788	Aprobadas y no aprobadas	-	Mayor
Vardakas <sup>149</sup>	11	5268	Aprobadas	Similar <sup>b</sup>	Similar

<sup>a</sup>Menor en modificación por intención de tratar

<sup>b</sup>Menor en las indicaciones no aprobadas

Tabla 13 Mortalidad de tigeciclina por tipo de infección <sup>150</sup>					
Tipo de infección	Tigeciclina		Comparador		% Riesgo de diferencia (IC 95%)
	n/N	%	n/N	%	
IPPBc	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,3 a 1,7)
IIA	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0,8 (-0,4 a 2,0)
NAC	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,0 a 2,4)
NAH	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,0 a 6,3)
No NVM	41/336	12,2	42/345	12,2	0,0 (-4,9 a 4,9)
NVM	25/131	19,1	15/122	12,3	6,8 (-2,1 a 15,7)
MMR	11/128	8,6	2/43	4,7	3,9 (-4,0 a 11,9)
IPD	7/553	1,3	3/508	0,6	0,7 (-0,5 a 1,8)
Global	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,6 (0,1 a 1,2)

IPPBc: infección de piel y partes blandas complicadas

IIA: infección intraabdominal

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

NAH: neumonía adquirida en el hospital

No NVM: No neumonía asociada a ventilación mecánica

NVM: neumonía asociada a ventilación mecánica

MMR: microorganismos multirresistentes

IPD: infección del pie diabético

nes, por *A. baumannii*, la respuesta clínica de tigeciclina fue del 76% (23/30) y la microbiológica del 50%. En 13 casos hubo superinfecciones, sobre todo por *P. aeruginosa*<sup>131</sup>. En otra serie retrospectiva en el Reino Unido formada por 34 infecciones (bacteriemia 9, infección respiratoria 9, osteoarticular y de piel y partes blandas 10, intraabdominales 5 e intracraneal 1), la respuesta clínica de tigeciclina fue del 68%, aunque tres

tuvieron nuevos episodios de bacteriemia por bacilos gramnegativos mientras estaban en tratamiento<sup>132</sup>. Peores resultados clínicos (28%) y microbiológicos (44%) fueron vistos en otra serie retrospectiva con 29 pacientes críticos, donde la neumonía fue la infección más frecuente (83%)<sup>133</sup>. En otro estudio retrospectivo con 27 pacientes con infecciones por *A. baumannii*, 17 fueron tratados con tigeciclina en monoterapia, llegando a la curación microbiológica y clínica en el 72% y 59%, respectivamente<sup>134</sup>.

Los datos de estudios comparativos de tigeciclina en *Acinetobacter* spp. son más bien escasos. En un trabajo retrospectivo se ha comparado tigeciclina frente colistina en infecciones causadas mayoritariamente por *A. baumannii* y en menor medida por enterobacterias resistentes a carbapenems (neumonía 143, IPPBc 76, urinaria 24 y bacteriemia 23). El fracaso microbiológico fue equivalente entre los grupos de tratamiento, pero la mortalidad en el hospital y a los tres meses ha sido significativamente más baja con tigeciclina que con colistina (30%) o la asociación de colistina más tigeciclina (P= 0,014 y P= 0,005, respectivamente), sin embargo, los pacientes que recibieron colistina tenían significativamente mayor gravedad (p= 0,02) y retraso en el inicio del tratamiento antibiótico (p≤ 0,001)<sup>135</sup>.

Otro estudio retrospectivo en infecciones relacionadas con el sistema sanitario (n= 386) producidas por *A. baumannii* ha comparado la eficacia de tigeciclina en monoterapia (n= 108) o en combinación (ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina-tazobactam o un carbapenem) (n= 158) con imipenem más sulbactam (n= 120), sin observar diferencias en la mortalidad a los 30 días. Pero la respuesta clínica fue significativamente mejor (p ≤ 0,05) con tigeciclina que con el grupo comparador. Además, el tratamiento con tigeciclina fue uno de factores predictores más significativos de respuesta clínica<sup>136</sup>.

La neumonía del paciente crítico por *A. baumannii* también ha sido últimamente escenario para comparar tigeciclina frente a colistina en dosis estándar. En un estudio retrospectivo con 294 casos la mortalidad de tigeciclina (60,7%) fue mayor que la de colistina (44%), pero esta diferencia sólo alcanzó la significación cuando la CMI<sub>90</sub> para tigeciclina era  $\geq 2$  mg/L (10/12 vs. 37/84,  $P = 0,01$ )<sup>137</sup>. El estudio prospectivo de una cohorte de sepsis (50% neumonías y 68% asociadas a ventilación mecánica) por *A. baumannii* procedente de 28 hospitales españoles que recibió tratamiento activo durante más de 48 horas, de acuerdo a los patrones de sensibilidad, ha servido para comparar en nuestro medio la monoterapia ( $n = 68$ , 67,3%) frente a la terapia combinada ( $N = 33$ , 32,7%). Colistina (67%) y carbapenems (14%) fueron los antibióticos más usados en monoterapia. Las combinaciones administradas con más frecuencia fueron colistina más tigeciclina (27%) y carbapenem más tigeciclina (12%). La mortalidad cruda a los 30 días fue similar: monoterapia 23,5% y terapia combinada 24%. En el estudio multivariante tampoco hubo diferencias en ambas modalidades de tratamiento<sup>138</sup>.

En último lugar, en cuanto a combinaciones, cabe destacar un ensayo clínico en pacientes hematológicos con neutropenia febril que compara la asociación de piperacilina-tazobactam y tigeciclina (100 mg de carga, seguido de 50 mg/12 h) frente a piperacilina-tazobactam en monoterapia. En la valoración por intención de tratar la respuesta fue favorable en el 67,9% (127/187) para la combinación y 44,3% (90/203) para la monoterapia ( $p \leq 0,001$ ). No hubo diferencias en la mortalidad ni en los efectos adversos<sup>139</sup> (tabla 11).

### Meta-análisis

La experiencia clínica (eficacia y mortalidad) existente con tigeciclina a lo largo de estos años ha sido analizada en varios meta-análisis (tabla 12)<sup>140-149</sup>. La FDA en los años 2010 y 2013 y la EMEA en el 2011 emitieron una advertencia sobre el mayor riesgo de mortalidad de tigeciclina observado en un análisis de conjunto de varios ensayos clínicos en IPPBc, infecciones del pie diabético, IIA, NH y NVM, desaconsejando su uso en infecciones graves<sup>140-143</sup>. En otros tres meta-análisis también se ha visto que la mortalidad global de tigeciclina ha sido superior a la de sus comparadores, aunque no siempre con significación estadística<sup>145-147</sup>. Las diferencias encontradas entre ellos pueden atribuirse 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 puesto de manifiesto que la mortalidad parece relacionarse con el empeoramiento o complicaciones de la infección y las enfermedades de base de los pacientes, y no con tigeciclina. No obstante, los pacientes con bacteriemia o con NVM bacteriémicos tenían mayor riesgo de muerte en el grupo de tigeciclina<sup>148</sup>. Por último, un trabajo ha analizado por separado las infecciones donde tigeciclina está o no aprobada. En las primeras no se han observado diferencias significativas frente a los comparadores en la eficacia clínica ni en la mortalidad, pero fuera de indicación tigeciclina fue significativamente menos eficaz<sup>149</sup>. Esta mayor mortalidad de tigecicli-

na sobre sus comparadores ya había sido detectada a lo largo de los ensayos clínicos. En las indicaciones aprobadas oscila entre el 0,2% en NAC y el 0,8% en la IIA, pero se eleva a casi el 7% en la NVM (tabla 13)<sup>150</sup>.

### Tigeciclina en dosis altas

La administración de dosis más altas de tigeciclina parece ser una práctica cada vez más común cuando se administra fuera de indicación para el tratamiento de infecciones nosocólicas por MMR<sup>108,119,123,124,151-155</sup>. En un estudio retrospectivo en pacientes críticos con infecciones graves por MMR, 54 casos recibieron tigeciclina a dosis estándar (50 mg/12 h) y 46 a dosis elevadas (100 mg/12 h). La tolerancia fue similar y en ningún paciente hubo que retirar el fármaco o reducir la dosis. En los pacientes con NVM la dosis elevada fue un factor predictor independiente de curación clínica ( $p = 0,009$ )<sup>154</sup>. En un estudio de revisión de 8 trabajos y 263 pacientes (58% críticos) se han comparado dos regímenes de de tigeciclina a dosis altas: 1) 200 mg de carga seguido de 100 mg/12 h y 2) 150 mg de carga seguido de 75 mg/12 h. La respuesta clínica fue del 80% (17/20) y 69,6% (16/23), respectivamente ( $P = 0,4$ ). La mortalidad también fue más baja con las dosis más elevadas (3/20; 8,6% vs 7/23; 19,6%), y al contrario sucede con los efectos adversos (diarrea, náuseas y vómitos), pero sin alcanzar significación<sup>156</sup>.

### SEGURIDAD

En los diferentes ensayos clínicos (tablas 8, 9 y 10) y estudios observacionales publicados los efectos adversos (EA) observados con tigeciclina son leves y reversibles. Los más frecuentes son de tipo digestivo (náuseas, vómitos y diarrea) y generalmente han sido superiores a los observados en los antibióticos con los que se ha comparado, llegando en algunos casos a alcanzar significación estadística<sup>84,85,87-90,97-99,104,107,157</sup>. Lo mismo ha ocurrido en los meta-análisis<sup>145,146,157</sup>, llegando en algún caso a alcanzar la significación<sup>145</sup>, y cuando tigeciclina se ha usado dosis más altas<sup>157</sup>. La incidencia de las náuseas está en torno al 20% y algo menor para los vómitos (13%), pero la interrupción del tratamiento por estos motivos es inferior al 5%. Con mucha menor frecuencia ( $\leq 5\%$ ) se han comunicado otros EA como exantema, incluido el síndrome de Stevens Johnson, y lesiones en órganos (hígado, páncreas, riñón, etc)<sup>114</sup>. Una publicación reciente ha informado de un descenso del fibrinógeno en suero y un aumento del INR (*international normalised ratio*) y del tiempo de tromboplastina parcial activado en pacientes críticos que recibían dosis altas de tigeciclina. Este efecto reversible se ha relacionado con la eliminación de la flora intestinal y el consiguiente déficit de vitamina K, aunque no se pueden descartar otros mecanismos como un efecto directo del fármaco en la cascada de la coagulación<sup>158</sup>.

### CONCLUSIONES

El tiempo y la experiencia han confirmado la eficacia y se-

guridad de tigeciclina en las indicaciones aprobadas (IPPBc, IIA y NAC). Pero el panorama actual de resistencias bacterianas que condiciona el tratamiento antibiótico, agravado por la falta de nuevos agentes, viene demandando, cada vez más, el empleo de tigeciclina en indicaciones fuera de aprobación. En estos últimos supuestos, varios meta-análisis y la propia compañía han señalado la mayor mortalidad del tratamiento con tigeciclina administrada a la dosis aconsejada en los ensayos clínicos frente a los tratamientos considerados de elección (fundamentalmente carbapenems). Aún aceptando estos hechos, discutibles en varios aspectos (ensayos clínicos no diseñados para medir la mortalidad, mezcolanza en los subgrupos de estudio, ausencia de valoración de datos de pacientes, etc.), la realidad es que en ocasiones tigeciclina es la única alternativa que le queda al clínico para tratar con garantía de éxito infecciones nosocomiales por MMR, sobre todo por bacilos gramnegativos. Por tanto, a día de hoy la discusión no se centra en cuándo utilizar tigeciclina, sino en cómo optimizar su rendimiento, buscando la combinación más adecuada con otros fármacos y/o incrementando la dosis. Desde el punto de vista microbiológico la mayoría de las enterobacterias son sensibles a tigeciclina, con independencia de que produzcan BLEE, ampC o carbapenemasas, e igual sucede con *Acinetobacter* spp., aunque su punto de corte no está bien establecido. Con respecto a la farmacocinética, tigeciclina penetra bien en los tejidos, pero su concentración sérica a dosis estándar puede no superar la CMI de los bacilos gramnegativos. Estas dudas pueden explicar los resultados contradictorios obtenidos en la NVM por *Acinetobacter* spp. y la bacteriemia por bacilos gramnegativos. El conocimiento del parámetro que predice la eficacia de tigeciclina ( $ABC_{24h}/CMI$ ) puede ayudar a mejorar su efectividad, como ha quedado patente con el aumento de la dosis en la NVM sin estar condicionado por el deterioro de función renal y hepática leve-moderada. La combinación es aconsejable por dos motivos: 1) dar cobertura a microorganismos fuera del espectro de tigeciclina, como *P. aeruginosa* en la NVM y 2) mejorar la actividad en MMR con CMI al borde del punto de corte. Un buen ejemplo de la asociación es la significativa mejora de eficacia en el paciente neutropénico febril cuando se ha combinado con piperacilina-tazobactam. Por último, otros aspectos interesantes del empleo de tigeciclina son la diversificación del tratamiento y la reducción de la presión selectiva de los carbapenems de lo que caben esperarse beneficios a medio-largo plazo y su utilidad en pacientes alérgicos a betalactámicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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; 53:592-9.
- Olson MW, Ruzin A, Feyfant E, Rush TS, O'Connell J, Bradford PA. Functional, Biophysical, and Structural Bases for Antibacterial Activity of Tigecycline. *Antimicrobial Agents Chemother* 2006; 50:2156-2166.
- Someya Y, Yamaguchi A, Sawai T. A novel glycolcycline, 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; 39:247-9.
- Keeney D, Ruzin A, McAleese F, Murphy E, and Bradford PA. MarA-mediated overexpression of the AcrAB efflux pump results in decreased susceptibility to tigecycline in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:46-53.
- 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; 28:532-6.
- Pillar CM, Draghi DC, Dowzicky MJ, and Sahm DF. In Vitro Activity of Tigecycline against Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens as Evaluated by Broth Microdilution and Etest. *J Clin Microbiol* 2008; 46:2862-7.
- Papaparaskevas J, Tzouveleki LS, Tsakris A, Pittaras TE, Legakis NJ; Hellenic Tigecycline Study Group. In vitro activity of tigecycline against 2423 clinical isolates and comparison of the available interpretation breakpoints. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 66:187-94.
- EUCAST Technical Note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1147-1149.
- Noskin GA. Tigecycline: a new glycolcycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 Suppl 5:S303-14.
- 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; 47:972-8.
- 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; 59:583-5.
- 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; 54:2735-7.
- Cercenado E, Marín M, Sánchez-Martínez M, Cuevas, Martínez-Alarcón J and Bouza E. In Vitro Activities of Tigecycline and Eight Other Antimicrobials against Different *Nocardia* Species Identified by Molecular Methods. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007; 51:1102-1104.
- Salas C, Calvo J and Martínez-Martínez L. Activity of Tigecycline against Coryneform Bacteria of Clinical Interest and *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1503-1505.
- Morosini M, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E et al. Antibiotic Coresistance in Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* and In Vitro Activity of Tigecycline *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2695-2699.
- Conejo MC, Mata C, Navarro F, Pascual A; GEMARA collaborative group. Detection and reporting beta-lactam resistance phenotypes in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a multicenter profi-

- ciency study in Spain. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008; 62:317-25
17. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR and Jones RN. Antimicrobial Activities of Tigecycline and Other Broad-Spectrum Antimicrobials Tested against Serine Carbapenemase- and Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:570-573.
  18. Rodloff AC, Leclercq R, Debbia EA, Cantón R, Oppenheim BA, Dowzicky MJ. Comparative analysis of antimicrobial susceptibility among organisms from France, Germany, Italy, Spain and the UK as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14:307-14.
  19. Mendes RE, Farrella DJ, Sadera HS, Ronald N, Jones RN. Comprehensive assessment of tigecycline activity tested against a worldwide collection of *Acinetobacter* spp. (2005–2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:307-11.
  20. Fernández-Cuenca F, Tomás Carmona M, Caballero Moyano F, Bou G, Martínez Martínez L, Vila J et al. Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:4–9.
  21. Thamlikitkul V, Tiengrim S, Tribuddharat C. Comment on: High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 177–8.
  22. Curcio D, Fernandez F. *Acinetobacter* spp. susceptibility to tigecycline: a worldwide perspective. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:449–50.
  23. Tenorio-Abreu A, Eiros Bouza JM, Rodríguez- Molins E, Andaluz Ojeda D, Bobillo de Lamo F, Domínguez-Gil González M et al. Variabilidad en la sensibilidad de tigeciclina frente a *Acinetobacter baumannii* en diferentes medios de cultivo. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:76-80.
  24. Tejero R, Causse M, Moreno MA, Solis F, Rodríguez-López, Casal M. Evaluación de la variabilidad en la sensibilidad de *Acinetobacter baumannii* a tigeciclina en un mismo medio de cultivo con dos métodos de difusión cuantitativos comerciales diferentes. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:189-93
  25. Bolmström A, Karlsson A, Engelhardt A, Ho P, Petersen PJ, Bradford PA et al. Validation and reproductibility assessment of tigecycline MIC determinations by Etest. *J Clin Microbiol*. 2007; 45:2474-9.
  26. Casal M, Rodríguez F, Johnson B, Garduno E, Tubau F, de Lejarazu RO et al. influence of testing methodology on the tigecycline activity profile against presumably tigecycline-non-susceptible *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64:69-72.
  27. Marchaim D, Pogue JM, Tzuman O, Hayakawa K, Lephart PR, Salimnia H et al. Major variation in MICs of tigecycline in Gram-negative bacilli as a function of testing method. *J Clin Microbiol* 2014; 52:1617-21.
  28. Cohen Stuart J, Mouton JW, Diederens BM, Al Naiemi N, Thijsen S, Vlamincx BJ et al. Evaluation of Etest to determine tigecycline MICs for *Enterobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:2746-7.
  29. Torrico M González N, Giménez MJ, Alou L, Sevillano D, Navarro D et al. Influence of media and testing methodology on susceptibility to tigecycline of *Enterobacteriaceae* with reported high tigecycline MIC. *J Clin Microbiol*. 2010; 48:2243-6.
  30. Bradford PA, Petersen PJ, Young M, Jones CH, Tischler M and 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: 3903-3909.
  31. Fernández-Mazarrasa C Mazarrasa O, Calvo J, del Arco A, Martínez-Martínez L. High concentrations of manganese in Mueller-Hinton agar increase MICs of tigecycline determined by Etest. *J Clin Microbiol*. 2009; 47:827-9.
  32. Veenemans J, Mouton JW, Kluytmans JA, Donnelly R, Verhulst C, van Keulen PH. Effect of manganese in test media on in vitro susceptibility of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* to tigecycline. *J Clin Microbiol* 2012; 50:3077-9.
  33. Tubau F, Liñares J, Rodríguez MD, Cercenado E, Aldea MJ, González-Romo F et al. Susceptibility to tigecycline of isolates from samples collected in hospitalized patients with secondary peritonitis undergoing surgery. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 66:308-13.
  34. Dowzicky MJ, Chmelarova E. Global in vitro activity of tigecycline and linezolid against Gram-positive organisms collected between 2004 and 2009. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37:562-6.
  35. 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. *Intern J Infect Dis* 2012; 16:e60-e66
  36. Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Tigecycline activity tested against multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. isolated in US medical centers (2005–2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69:223–7.
  37. Andrasevica AT, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline and comparators against Gram-negative pathogens isolated from blood in Europe (2004–2009). *Intern J Antimicrob Agents* 2012; 39:115-23.
  38. 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; 74:151-7.
  39. Hawser SP, Lob S, Hoban D, Bouchillon S, Badal R. Susceptibility of global intraabdominal *Enterobacteriaceae* isolates to tigecycline (TEST 2007–2010). *J Infect* 2012; 64:620-22.
  40. Denys GA, Callister SM, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected in the USA between 2005 and 2011 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013; 12:24.
  41. 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; 35:240–3.
  42. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant *Enterobac-*

- teriacae?* Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomicin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37:415–19.
43. 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; 59:582–3.
  44. 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; 28:381–4.
  45. Sekowska A, Gospodarek E. Susceptibility of *Klebsiella* spp. to tigecycline and other selected antibiotics. *Med Sci Monit* 2010; 16:BR193–6.
  46. Bercot B, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. In vitro evaluation of antibiotic synergy for NDM-1-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2295–7.
  47. 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; 32:541–3.
  48. Sun Y, Cai Y, Liu X, Bai N, Liang B, Wang R. The emergence of clinical resistance to tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:110–6.
  49. Visalli MA, Murphy E, Projan SJ, Bradford PA. AcrAB multidrug efflux pump associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline (GAR-936) in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:665–9.
  50. 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; 49:1017–22.
  51. 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; 13:1–6.
  52. 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; 65:479–82.
  53. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2065–9.
  54. Sun JR, Chan MC, Chang TY, Wang WY, Chiueh TS. Overexpression of the *adeB* gene in clinical isolates of tigecycline-nonsusceptible *Acinetobacter baumannii* without insertion mutations in *adeRS*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4934–8.
  55. Ruzin A, Immermann FW, Bradford PA. RT-PCR and statistical analyses of *ade-ABC* expression in clinical isolates of *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *Microb Drug Resist* 2010; 16:87–9.
  56. 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; 57:5247–57.
  57. 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; 585:1061–6.
  58. 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; 49:1865–71.
  59. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75:331–336.
  60. Petersen PJ, Labthavikul P, Hal Jones C, Bradford PA. In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. *J Antimicrob Agents* 2006; 57:573–6.
  61. Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Entenza JM. In vitro activities of tigecycline combined with other antimicrobials against multidrug-resistant Gram-positive and Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:371–374.
  62. Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Intern J Antimicrob Agents* 2009; 34: 8.e1–8.e9
  63. Pournaras S, Vrioni G, Neou E, Dendrinos 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. *Intern J Antimicrob Agents* 2011; 37:244–7.
  64. 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; 31:1759–64.
  65. 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; 58:3541–6.
  66. Labthavikul P, Petersen PJ, Bradford PA. In vitro activity of tigecycline against *Staphylococcus epidermidis* growing in an adherent-cell biofilm model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47:3967–9.
  67. Molina Manso D, del Prado G, Ortiz Pérez A, Manrubia Cobo M, Gómez Barrena E, Cordero Ampuero J et al. In vitro susceptibility to antibiotics of staphylococci in biofilms isolated from orthopaedic infections. *Intern J Antimicrob Agents* 2013; 41:521–3.
  68. Tang HJ, Chen CC, Cheng KC, Wu KY, Lin YC, Zhang CC et al. In vitro efficacies and resistance profiles of rifampin-based combination regimens for biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:5717–20.
  69. Aslam S, Trautner BW, Ramanathan V, Darouiche RO. Combination of tigecycline and N-acetylcysteine reduces biofilm-embedded

- bacteria on vascular catheters. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1556-8.
70. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:220-9.
71. 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
72. 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; 58:1221-9.
73. Ong CT, Babalola CP, Nightingale CH, Nicolau DP. Penetration, efflux and intracellular activity of tigecycline in human polymorphonuclear neutrophils (PMNs). *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56:498-501.
74. Klekner A, Bagyi K, Bognar L, Gaspar A, Andrasi M and Szabo J. Effectiveness of Cephalosporins in the Sputum of Patients with Nosocomial Bronchopneumonia. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3418-21
75. Meagher AK, Ambrose PG, Grasela TH, Ellis-Grosse EJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline—a new glycylicycline antimicrobial agent. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 2005; 52:165-71
76. Korth-Bradley JM, Troy SM, Matschke K, Muralidharan G, Fruncillo RJ, Speth JL et al. Tigecycline pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. Effects of age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52:1379-87.
77. 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; 51:1939-45.
78. Passarell JA, Meagher AK, Liolios K, Cirincione BB, Van Wart SA, Babinchak T et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52:204-10.
79. Rubino CM, Bhavnani SM, Forrest A, Dukart G, Dartois N, Cooper A, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tigecycline in patients with community acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:130-6.
80. Ambrose PG, Meagher AK, Passarell JA, Van Wart SA, Cirincione BB, Bhavnani SM et al. Application of patient population-derived pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships to tigecycline breakpoint determination for staphylococci and streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 63:155-9.
81. Ambrose PG, Meagher AK, Passarell JA, Van Wart SA, Cirincione BB, Rubino CM et al. Use of a clinically derived exposure-response relationship to evaluate potential tigecycline-*Enterobacteriaceae* susceptibility breakpoints. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63:38-42
82. Giamarellou H, Poulakou G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7:1459-70.
83. Sevillano D, Aguilar L, Alou L, Giménez MJ, González N, Torrico M et al. Exposure response analysis of tigecycline in pharmacodynamic simulations using different size inocula of target bacteria. *Intern J Antimicrob Agents* 2010; 36:137-44.
84. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E, Tigecycline 300 and 305 cSSSI Study Groups. 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.
85. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E, Tigecycline 301 and 306 Study Groups. 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:S354-67.
86. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, Jasovich A, Oliva ME, Dukart G, et al, 308 and 313 Study Groups. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61:329-38.
87. 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.
88. 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.
89. 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. *Intern J Infect Dis* 2015; 30: e67-e73.
90. 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; 78:469-80.
91. Avkan-Oguz V, Yapar N, Alp-Cavus S, Onder KD, Aktas E, Gulay Z, Cakir N. 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: 492-3.
92. Bassetti M, Nicolini L, Repetto E, Righi E, del Bobo V, Viscoli C. Tigecycline use in serious nosocomial infections: a drug use evaluation. *BMC Infect Dis* 2010; 10:287.
93. 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; 57:275-84.
94. Bodmann KF, Heizmann WR, von Eiff C, Petrik C, Löschnann 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; 58:282-94.
95. Montravers P, Dupont H, Bedos JP, Bret P; Tigecycline Group. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. *Intensive Care Med* 2014; 40:988-97.
96. 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-ii24
97. 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.
98. 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; 30:1274-81.
99. 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; 13:102-9.
100. 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: 729-33.
101. 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; 26:56-63.
102. Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sánchez García M et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intraabdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 Suppl 2: ii25-ii35.
103. 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-ii14.
104. 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: 52-61.
105. Dartois N, Cooper CA, Castaing N, Gandjini H, Sarkozy D on behalf of the 308 and 313 Study Groups. Tigecycline *Versus* Levofloxacin in Hospitalized Patients With Community-Acquired Pneumonia: An Analysis of Risk Factors. *Open Resp Med J* 2013; 7:13-20.
106. Ramirez JA, Cooper AC, Wiemken T, Gardiner D, Babinchak T For the 308 Study Group. Switch therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: Tigecycline vs. Levofloxacin. *BMC Infect Dis* 2012, 12:159.
107. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublike O, Glumcher F et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68:140-51.
108. 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; 57:1756-62.
109. Curcio D, Whittle Vargas S, Ugarte Ubiergo S, Varón F, Rojas Suarez J, Paz Chávez C et al. Tigecycline Treatment of Critically Ill Patients: The Latinuser Experience. *Curr Clinical Pharmacol* 2011; 6:18-25.
110. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008; 197:1079-81.
111. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE Jr, 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; 48:1-12.
112. 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, 57:6344.
113. Giménez MJ, García-Rey C, Barberán J, Aguilar L. Experiencia clínica con tigeciclina en el tratamiento de infecciones nosocomiales producidas por aislados con mecanismos de resistencia prevalentes. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22:48-56.
114. 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; 79:261-5.
115. Heizmann WR, Löschnann 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; 43:37-43.
116. Vasilev K, Reshedko G, Orasan R, Sanchez M, Teras J, Babinchak T, et al. A Phase 3, openlabel, 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.
117. 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; 58:273e284
118. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, Cohen AB, Furuya EY, Wilson SJ et al. Comparative Effectiveness of Aminoglycosides, Polymyxin B, and Tigecycline for Clearance of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* from Urine. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5893-9.
119. Balandin Moreno B, Fernández Simón I, Pintado García V, Sánchez Romero I, Isidoro Fernández B, Romera Ortega MA et al. Tigecycline therapy for infections due to carbapenemase-producing *Kleb-*

- siella pneumoniae* in critically ill patients. *Scan J Infect Dis* 2014; 46:175–180.
120. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing K. pneumoniae: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55:943–50.
  121. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranelou K et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:1798–803
  122. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sor-dillo E et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56:2108–13
  123. 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; 56:697–700
  124. 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 Anesthesiology* 2013, 13:13.
  125. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Cur Opin Infect Dis* 2010; 23:332–339
  126. Pogue JM, Mann T, Barber KE, Kaye KS. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, surveillance and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:383–393.
  127. 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; 27:980–987.
  128. Curcio D, Fernández F, Vergara J, Vázquez W, Luna CM. Late onset ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: experience with tigecycline. *J Chemother* 2009; 21:58–62.
  129. Chan JD, Graves JA, Dellit TH. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med* 2010; 25:343–348.
  130. Ye JR, Lin HS, Kuo AJ, Leu HS, Chiang PC, Huang CT et al. The clinical implication and prognostic predictors of tigecycline treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2011; 63:351–61.
  131. 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; 39:515–518.
  132. 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; 63:775–780.
  133. Gallagher JC, Rouse HM. Tigecycline for the treatment of *Acinetobacter* infections: a case series. *Ann Pharmacother* 2008; 42:1188–94.
  134. Shin JA, Chang YS, Kim HJ, Kim SK, Chang J, Ahn CM, Byun MK. Clinical outcomes of tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Yonsei Med J*. 2012; 53:974–84
  135. Ku K, Pogue JM, Moshos J, Bheemreddy S, Wang Y, Bhargava A et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Am J Infect Control* 2012; 40:983–7.
  136. 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; 32:1211–20.
  137. Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, Sun HY, Wang JT, Chenet 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
  138. López-Cortés LE, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Bou G, Tomás M, Garnacho-Montero J et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:3119–26.
  139. Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutati P et al. Results of a Multicenter, Controlled, Randomized Clinical Trial Evaluating the Combination of Piperacillin/Tazobactam and Tigecycline in High-Risk Hematologic Patients With Cancer With Febrile Neutropenia. *J Clin Oncol* 2014; 32:1463–71
  140. FDA (2010) FDA drug safety communication: increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm>. Accessed 12 march 2015.
  141. Iarikov D, Alexander J, Charles J, Tracy L, Nambiar S. Analysis of an increase in all-cause mortality in tigecycline treated patients. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 17–20 september 2011, Chicago IL, 2011, ASM Press, Washington, DC, Abstract K-1428.
  142. FDA (2013) FDA drug safety communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new boxed warning. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm>. Accessed 12 march 2015.
  143. European Medicines Agency (2015). EPAR Summary for the Public: Tygacil CHMP variation assessment report Type II variation EMEA/H/C/000644/II/0057 P46 052. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/edicines/000644/human\\_med\\_001118.jsp&tmurl=menus/medicines/medicines.jsp&tmid=WCOb01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/edicines/000644/human_med_001118.jsp&tmurl=menus/medicines/medicines.jsp&tmid=WCOb01ac058001d125). Accessed 12 march 2015.

144. 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; 55:1162-72.
145. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1963-71.
146. 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; 11:834-44.
147. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess Deaths Associated With Tigecycline After Approval Based on Noninferiority Trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1699-709.
148. McGovern PC, Wible M, El-Tahtawy A, Biswas P, Meyer RD. All-cause mortality imbalance in the tigecycline phase 3 and 4 clinical trials. *Intern J Antimicrob Agents* 2013; 41:463-7.
149. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Falagas ME. Effectiveness and Safety of Tigecycline: Focus on Use for Approved Indications. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1672-3.
150. Tygacil-Pfizer. <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=491>. Accessed 12 march 2015.
151. 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; 19:753-4.
152. Dandache P, Nicolau DP, Sakoulas G. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* meningitis. *Infect Dis Clin Pract* 2009; 17:66-8.
153. 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; 59:1383-6.
154. De Pascale G, Montini L, Pennisi MA, Bernini V, Maviglia R, Bello G et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Critical Care* 2014, 18:R90
155. Masada 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; 28:47-53.
156. 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; 44:1-7.
157. Guirao X, Sánchez García M, Bassetti M, Bodmann KF, Dupont H, Montravers P et al. Safety and tolerability of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue and intra-abdominal infections: an analysis based on five European observational studies. *J Antimicrob Agents* 2013; 68 Suppl 2: ii37-ii44.
158. Routsis C, Kokkoris S, Douka E, Ekonomidou F, Karaikos I, Giamarelou H. High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45:90-3.