

Perfil de uso de tigeciclina en un hospital universitario en Chile

Profile of tigecycline use in a university hospital in Chile

Paulina Pérez A.¹, Roberto Olivares C.¹, Fernanda Ávila O.¹, Matilde Lagos P.¹, Mario Luppi N.¹, Jeannette Dabanch P.¹ y Francisco Silva O.¹

¹Hospital Clínico Universidad de Chile.

Conflictos de interés: No hubo

Financiamiento: No hubo

Recibido: 7 de junio de 2023 (segunda versión: 16 de septiembre de 2023) / Aceptado: 27 de septiembre de 2023

Resumen

Introducción: El uso de tigeciclina ha ido en aumento en los últimos años, debido al incremento de la resistencia bacteriana y la escasez de alternativas terapéuticas. **Objetivo:** Caracterizar y evaluar las prescripciones de tigeciclina en pacientes internados en un hospital universitario, durante los años 2017 y 2018. **Metodología:** Estudio observacional retrospectivo, donde se caracterizaron los pacientes, las terapias, la microbiología asociada, los desenlaces clínicos y las reacciones adversas asociadas a los tratamientos con tigeciclina. Se determinó la proporción de prescripciones apropiadas por un comité de expertos y el consumo de tigeciclina medido en DDD/100 camas-día. **Resultados:** Se caracterizaron 89 pacientes, de los cuales 67 (75,3%) cumplieron los criterios de selección. El 53,7% de los pacientes eran hombres, con una edad promedio de 60 ± 15 años. El principal motivo de hospitalización fue quirúrgico (65,7%). El 67,1% de los tratamientos con tigeciclina se inició en una Unidad de Paciente Crítico y el foco de infección predominante fue abdominal (64,3%). El 50% de las terapias con tigeciclina fueron dirigidas según la microbiología identificada. En 65,7% de los casos se usó tigeciclina como monoterapia en la dosis habitual (62,9%). Náuseas (8,6%), diarrea (7,1%) y vómitos (4,3%) fueron los efectos adversos más reportados. El 84,3% de los tratamientos se consideraron apropiados. El año 2017 se consumió 0,4 DDD/100 camas-día y 0,6 DDD/100 camas/día el 2018, siendo la UCI el servicio que presentó el mayor uso en ambos años. **Discusión:** Tigeciclina fue utilizada principalmente en monoterapia para el tratamiento de infecciones intraabdominales en pacientes hospitalizados, por motivos quirúrgicos, en una unidad de paciente crítico, en las dosis habituales recomendadas de 100 mg como dosis de carga seguida de 50 mg cada 12 hs IV. En 50% de los casos, la terapia fue dirigida según microbiología. Los eventos adversos más habituales fueron los gastrointestinales. **Conclusión:** La mayoría de las terapias prescritas fueron consideradas apropiadas por el comité de expertos. **Palabras clave:** tigeciclina; resistencia antimicrobiana; dosis; prescripción.

Abstract

Background: The use of tigecycline has been increasing in recent years, due to increase in bacterial resistance and the scarcity of therapeutics alternatives. **Aim:** To characterize and evaluate the tigecycline prescriptions of patients hospitalized in a university hospital, during the years 2017 and 2018. **Methods:** A retrospective observational study was carried out, where the patients, the therapies, the associated microbiology, the clinical outcomes and the adverse reactions associated with tigecycline were characterized. The proportion of appropriate prescriptions was determined by committee of experts and the consumption of tigecycline measure in DDD/100 bed-days. **Results:** 89 patients who used tigecycline were characterized, of which 67 (75.3%) met the selection criteria. 53.7% of the patients were male, with a mean age of 60 ± 15 years. The main reason for hospitalization was surgical (65.7%). 67.1% of the treatments with tigecycline were started in a critical patient unit and the predominant focus of the infection was the abdomen (64.3%). 50% of the therapies with tigecycline were ordered according to the identified microbiology. In 65.7% of the cases, tigecycline was used as monotherapy at the usual dose (62.9%). Nausea (8.6%), diarrhea (7.1%) and vomiting (4.3%) were the most reported adverse events. 84.3% of the treatments were considered appropriate. In 2017, 0.4 DDD/100 bed/days were consumed and 0.6 DDD/100 bed/days in 2018, with the ICU being the service that presented the highest use in both years. **Discussion:** Tigecycline was mainly used as monotherapy for the treatment of intra-abdominal infections in patients hospitalized for surgical reasons in a critical patient unit at the usual doses of 100 mg loading followed by 50 mg every 12 hours IV. In 50% of the case the therapy was directed according to microbiology. The most common adverse events were gastrointestinal. **Conclusion:** Most of the prescribed therapies were considered appropriate by the expert committee.

Keywords: tigecycline; antimicrobial resistance; dose; prescription.

Correspondencia a:

Roberto Olivares Castillo
rocroz@gmail.com

Introducción

La resistencia bacteriana es motivo de preocupación para la salud pública mundial^{1,2}. Este fenómeno se ve facilitado, tanto por el uso inadecuado de antibióticos (ATBs) como por deficiencias en la prevención y control de las infecciones, lo que aumenta la morbilidad, mortalidad, duración de estadía hospitalaria y costos asociados³.

Dado el aumento de la prevalencia de cepas resistentes a ATBs⁴, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido una lista de patógenos para los cuales se necesita de forma urgente el desarrollo de nuevos ATBs, entre los que se encuentran *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PARC) y *Enterobacterales* resistente a carbapenémicos (ERC) y productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Como prioridad elevada, se encuentran *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (ERV) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), con sensibilidad intermedia y resistencia a vancomicina, entre otros⁵. Todos ellos representan agentes bacterianos con escasas alternativas terapéuticas, las que poseen un alto costo que limita su acceso⁶.

Frente al escenario adverso, con el incremento de cepas resistentes a los ATBs y frente a la escasez de nuevas alternativas terapéuticas, se han comenzado a utilizar ATBs como tigeciclina y colistín⁷. Tigeciclina es la primera gliciliciclina de la familia de las tetraciclinas, cuya comercialización fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) en los años 2005 y 2006, respectivamente. Su mecanismo de acción consiste en la unión reversible a la subunidad 30S, inhibiendo la síntesis de proteínas y provocando así un efecto bacteriostático⁸. A diferencia de los otros integrantes de la familia de las tetraciclinas, tigeciclina es la única capaz de superar los principales mecanismos de resistencia que los afectan, como la presencia de bombas de expulsión y protección ribosomal⁹.

Tigeciclina se caracteriza por tener un amplio espectro de acción, efectiva *in vitro* para bacterias grampositivas, gramnegativas, anaerobios estrictos, y también para bacterias multidrogorresistentes (MDR)¹⁰.

El uso de tigeciclina está indicado, por la FDA, para infecciones intraabdominales complicadas (IIAC), infecciones de piel y tejidos blandos complicadas (IPTB) y neumonía adquirida en la comunidad (NAC)¹¹.

La dosificación recomendada en adultos es de 100 mg de carga, seguido de 50 mg cada 12 horas por vía intravenosa (IV); no obstante, hay reportes en los cuales se ha utilizado el doble de la dosis recomendada¹². Las principales reacciones adversas de tigeciclina son gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea)¹³.

Pese a que tigeciclina es un candidato para considerar frente al tratamiento de patógenos MDR, existe cierta desconfianza en su uso por reportes que demuestran mayor mortalidad en pacientes que utilizaron este ATB⁸. Debido a la controversia con respecto al riesgo/beneficio de utilizar tigeciclina, además de ser un medicamento de alto costo para el tratamiento de infecciones causadas por MDR, realizamos una caracterización de su uso y los resultados clínicos obtenidos en un hospital universitario.

El presente trabajo tuvo como objetivo describir el uso de tigeciclina en pacientes hospitalizados durante los años 2017-2018, caracterizando a los pacientes, los tratamientos, la microbiología asociada, la respuesta al tratamiento observada y la aparición de eventos adversos.

Metodología

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, autorizado por el Comité de Ética del hospital, donde se revisaron las fichas clínicas de los pacientes que recibieron tigeciclina entre enero de 2017 y diciembre 2018.

Los datos de los pacientes fueron obtenidos a partir del registro del Programa de Control de ATBs de la Sección de Infectología. Diariamente, el Servicio de Farmacia Central entregó los nombres de los pacientes a los cuales se les dispensó tigeciclina en las últimas 24 horas. Se seleccionaron a pacientes mayores de 18 años hospitalizados en cualquier servicio clínico, a quienes se les administró tigeciclina por vía IV durante al menos 48 horas, por sospecha o diagnóstico de infecciones bacterianas. Se excluyeron aquellos en los que no se pudo acceder a la ficha clínica o fueron traslados del hospital sin previa resolución clínica, desconociéndose su desenlace clínico.

A partir de los datos obtenidos se realizaron las siguientes caracterizaciones:

- **Caracterización de los pacientes tratados con tigeciclina:** Se recopilaron antecedentes generales de cada paciente, edad, sexo, motivo de hospitalización, presencia de alergias y co-morbilidades.
- **Caracterización de los tratamientos con tigeciclina:** Debido a que el periodo en estudio comprendió en total dos años, hubo pacientes que recibieron en más de una oportunidad terapia con tigeciclina. Se registró la unidad de hospitalización del paciente, el uso de drogas vasoactivas (DVA), la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) y requerimiento de terapia de reemplazo renal continua (TRRC) al momento de iniciar la terapia con tigeciclina.

Adicionalmente, se registraron los factores de riesgo de desarrollo de infecciones por agentes MDR, tales como: antecedentes de hospitalización reciente (últimos tres meses), estadía hospitalaria actual prolongada (> 14 días), procedimiento quirúrgico reciente (últimos tres meses),

inmunosupresión y, uso previo de ATBs¹⁴ (tres meses), el foco de infección, la dosificación administrada de tigeciclina y duración de los tratamientos con tigeciclina.

En cuanto a la dosis administrada, se determinó como dosis estándar (DEST) aquella correspondiente a 100 mg de carga, seguido por 50 mg cada 12 horas y como dosis doble (DD) la administración de 200 mg de carga, seguido de 100 mg cada 12 horas. En caso de no recibir ninguna de las dosis indicadas, se determinó como “otra”.

Para efectos de este trabajo se clasificó el tipo de tratamiento recibido por los pacientes, como *empírico*, aquel tratamiento que comenzó y terminó en ausencia de cultivos o con resultados de cultivos microbiológicos negativos; *dirigido* si la indicación de tratamiento se inició con el resultado de los cultivos; y *ajustado por microbiología* si comenzó de forma empírica y posteriormente se ajustó por microbiología.

Microbiología asociada a las terapias con tigeciclina

Con respecto a la información microbiológica se registró el tipo de muestra, el agente bacteriano identificado por espectrometría de masas MALDI TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization, Time-Of-Flight*), el perfil de susceptibilidad *in vitro* a tigeciclina y a otros ATBs. La detección de BLEE se realizó mediante el equipo automatizado Vitek2 Compact utilizando la tarjeta AST N-249 (bioMérieux). La detección de carbapenemasas se realizó utilizando Carba NP directo y con confirmación mediante inmunocromatografía (OKNVI Resist5, Coris BioConcept). Dado que el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) no define un punto de corte de susceptibilidad de tigeciclina para *Enterobacterales* ni *coácceas grampositivas* (CGP)¹⁵, solo se informó la concentración inhibitoria mínima (CIM).

Respuesta al tratamiento y prescripciones apropiadas

La evolución se clasificó como favorable si la terapia con tigeciclina derivó en una mejoría clínica completa o parcial de los signos/síntomas de la infección, fiebre y parámetros inflamatorios, según lo expresado en las fichas clínicas por el médico tratante; en caso contrario se consideró como evolución desfavorable. Además, se analizó el desenlace posterior al inicio del tratamiento con tigeciclina, determinándose como:

- *Tratamiento completo* en aquellos casos en que no se administró terapia ATB alguna luego del uso de tigeciclina, por mejoría clínica y finalización de tratamiento.
- *Suspensión por ajuste microbiológico* en casos en los que el agente identificado fuese susceptible a ATBs de menor espectro que tigeciclina y se ajustó la terapia ATB.

- *Necesidad de escalamiento de tratamiento* en aquellos casos en que se ajustó el esquema ATB a uno de mayor espectro bacteriano, debido a una respuesta desfavorable o por aparición de otro foco de infección.
- *Suspensión de tratamiento* si se determinó la finalización de tratamiento por ausencia de necesidad de ATB.
- *Muerte* por fallecimiento durante el tratamiento con tigeciclina.

La evaluación de las prescripciones apropiadas se hizo en base al total de tratamientos con tigeciclina. Se consideró como prescripción apropiada o inapropiada según el consenso del equipo de Infectología, conformado por dos médicos Infectólogos, autores de este trabajo, considerando el foco infeccioso sospechado, para el cual se inició tigeciclina; agentes (s) microbiológico (s) identificado (s) y dosis de tigeciclina, establecida según la gravedad del paciente (DEST o DD). Si el equipo de Infectología estuvo de acuerdo con los tres criterios se consideró que la prescripción fue apropiada.

Adicionalmente, con el fin de comprender el uso de DEST y DD, se comparó la respuesta clínica con ambas dosis.

Sospechas de reacción adversa a medicamento (RAM)

Se registraron las sospechas de reacciones adversas asociadas a tigeciclina, considerando además si fueron asociadas con la DEST o la DD, registradas en ficha clínica.

Consumo de tigeciclina

Para la determinación del consumo de tigeciclina se utilizó la metodología de las DDD. Los datos para el cálculo se obtuvieron del Servicio de Farmacia del hospital y Departamento de Estadística.

Recopilación y análisis de datos

La identificación de cada paciente fue codificada para mantener la confidencialidad y privacidad de éste.

Para el análisis de las variables evaluadas se utilizó la estadística descriptiva, expresando las variables continuas como promedio y desviación estándar (DE) y en porcentajes las variables categóricas. Se utilizó análisis de datos por medio del programa Infostat®.

Resultados

Características de los pacientes tratados con tigeciclina

Durante el período estudiado, un total de 89 pacientes, equivalentes a 97 tratamientos recibieron tigeciclina. Sesenta y siete pacientes cumplieron los criterios de selección (67/89; 75,3%). El 53,7% (36/67) eran hombres y la edad promedio fue 60 ± 15 años. El principal motivo

de hospitalización fue quirúrgico (65,7%; 44/67) y las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial (53,7%), patologías oncológicas (40,3%) y diabetes mellitus tipo 2 (30,0%) (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de los pacientes tratados con tigeciclina entre los años 2017 y 2018	
Variable	n = 67 pacientes
Edad (años), promedio ($\pm$ DE)	60 $\pm$ 15
Sexo masculino, N (%)	36 (53,7)
Motivo de hospitalización, N (%)	
Quirúrgico	44 (65,7)
Médico	23 (34,3)
Alergia a ATB, N (%)	
β -lactámicos	6 (8,9)
Sulfamidas	1 (1,5)
Comorbilidades, N (%)	
HTA	36 (53,7)
Oncológicas	27 (40,3)
Diabetes mellitus tipo 2	20 (30,0)
ERC	10 (14,9)
Hipotiroidismo	8 (11,9)
Daño hepático crónico	8 (11,9)
Obesidad	8 (11,9)
Dislipidemia	5 (7,4)
DE: desviación estándar. ATB: antibiótico. HTA: hipertensión arterial. ERC: enfermedad renal crónica.	

Los 67 pacientes que fueron incluidos en el estudio se tradujeron en 70 tratamientos con tigeciclina. En la Tabla 2 se describen las características de los pacientes que iniciaron tratamiento con tigeciclina.

La mayoría de los pacientes estuvo hospitalizado en la Unidad de Paciente Crítico (UPC) (67%, 47/70 tratamientos), requirió VMI (42,9%, 30/70 tratamientos) y tenía antecedente de procedimiento quirúrgico en los últimos tres meses (92,9%, 65/70 tratamientos). Todos los pacientes se encontraban bajo terapia ATB previo al inicio de tigeciclina (100%, 70/70 tratamientos).

Caracterización de los tratamientos con tigeciclina

El foco de infección más frecuente fue abdominal (64,3%), seguido de IPTB (20%) (Tabla 3). La duración promedio de los tratamientos fue de $11,8 \pm 8,7$ días, donde se excluyó el caso de un tratamiento para foco óseo, cuya duración fue de 107 días.

La dosis más utilizada fue la DEST, equivalente a 62,9% de los tratamientos (44/70). En 31,4% (22/70) de los tratamientos se utilizó DD y, de ellos, 86,4% (19/22) comenzó en la UPC, siendo el foco abdominal el principal motivo de uso de DD (15/22). Además, cabe mencionar que las terapias indicadas para foco respiratorio solo utilizaron DD, correspondientes a tres tratamientos. En cuatro terapias (4/70) la dosificación fue distinta, donde tres de estos comenzaron sin dosis de carga y en una, quien presentaba el síndrome de Seckel, fue ajustada a los requerimientos de la paciente¹.

Se utilizó terapia combinada en 34,3% (24/70) del total de tratamientos (Tabla 3). El determinante de la utilización de más de una terapia fue la presencia de microorganismos intrínsecamente resistentes a tigeciclina (10/24 *P. aeruginosa*), identificación o sospecha de microorganismos MDR (doble cobertura, 7/24) e infecciones de otros focos (7/24).

Microbiología y susceptibilidad asociada al uso de tigeciclina

De los 70 tratamientos analizados, en 61,4% se obtuvo algún cultivo positivo. De los cultivos positivos se lograron aislar 72 cepas entre bacilos gramnegativos (BGN) y cocáceas grampositivas (CGP), siendo *Klebsiella pneumoniae* (40%, 13/33 cepas) y *Escherichia coli* (36%, 12/33 cepas) los más frecuentes. Un paciente presentaba dos cepas con susceptibilidad distinta (Figura 1). En el caso de las CGP, predominaron *E. faecium* (49%, 19/39 cepas) y *Enterococcus faecalis* (20%, 8/39 cepas) (Figura 2).

Del total de tratamientos, 38,6% (27/70) presentó más de un patógeno en el mismo foco tratado con tigeciclina. Adicionalmente, en 17,1% del total de tratamientos (12/70) con tigeciclina se presentó alguna infección causada por *P. aeruginosa*, donde dos identificaciones

Tabla 2. Pacientes que iniciaron tratamiento con tigeciclina. Caracterización de la muestra estudiada según uso de recursos en salud, factores de riesgo de resistencia bacteriana

Características	N = 70 tratamientos
Servicio de hospitalización	
Unidad de Paciente Crítico, N (%)	47 (67,1)
Sala de Medicina, N (%)	23 (32,9)
Uso de VMI, N (%)	30 (42,9)
Uso de DVA, N (%)	14 (20,0)
Uso de TRRC, N (%)	6 (8,6)
AKI, N (%)	5 (7,1)
Factores de riesgo de resistencia bacteriana	
Uso de ATBs, N (%)	70 (100,0)
Procedimiento quirúrgico en los últimos 3 meses, N (%)	65 (92,9)
Estadía previa en hospital en los últimos 3 meses, N (%)	24 (34,3)
Estancia actual prolongada ($\geq$ 14 días), N (%)	47 (67,1)
Inmunosupresión, N (%)	19 (27,1)

VMI: ventilación mecánica invasiva. DVA: drogas vasoactivas. TRRC: terapia de reemplazo renal. AKI: falla renal aguda. ATBs: Antibióticos.

de esta bacteria ocurrieron al final de la terapia con tigeciclina, sin un ATB dirigido a su tratamiento.

Los cuatro patógenos más comunes (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecium* y *E. faecalis*) se detectaron principalmente en foco abdominal y en menor medida, en piel y tejidos blandos y óseo (Figura 3).

Con respecto a la susceptibilidad de los cuatro patógenos predominantes, tigeciclina fue utilizada para 19 cepas de *E. faecium*, todos eran resistentes a ampicilina y en su mayoría a vancomicina (excepto solo una cepa susceptible a vancomicina). De las ocho cepas aisladas de *E. faecalis*, seis eran susceptibles a ampicilina y siete a vancomicina (Tabla 4).

En cuanto a los BGN, 9/12 cepas de *E. coli* presentaron como mecanismo de resistencia la producción de enzimas tipo BLEE y una metalo- β -lactamasa New Dehli (NDM). Para *K. pneumoniae*, todas las cepas aisladas fueron resistentes a ampicilina/sulbactam y cefazolina, además 12 de las 13 cepas presentaban enzimas tipo BLEE y la cepa restante poseía una carbapenemasa tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC) (Tabla 5). Del total de tratamientos con tigeciclina, 38,6% (27/70) lo fue para tratar una infección polimicrobiana.

Respuesta al tratamiento y prescripciones apropiadas

Del total de tratamientos, 59 se consideraron apropiados (84,3%) y de estos, 61,4% tuvo una evolución favorable, mientras que 11 tratamientos fueron considerados inapropiados (15,7%), de los cuales 54,5% evolucionaron favorablemente. Las razones para el uso inapropiado, según el comité de expertos, fueron que el foco infeccioso y/o el patógeno involucrado, se podría haber tratado con ATBs de menor espectro o el paciente presentaba una evolución favorable, previo al inicio de tigeciclina (Figura 4).

En cuanto a la conducta posterior al inicio del tratamiento con tigeciclina, en 44% de las terapias apropiadas se completó el tratamiento con tigeciclina, mientras que en 45,4% de las terapias inapropiadas fue necesario la suspensión de la tigeciclina por ajuste microbiológico. En ambos tipos de terapia fue necesario el escalamiento de tratamiento, ya fuese por mala evolución, previo a la intervención quirúrgica o complicación del foco de infección (Figura 5).

Tabla 3. Caracterización de los tratamientos con tigeciclina

Foco infeccioso sospechado	N = 70 tratamientos
Abdominal, N (%)	45 (64,3)
Piel y tejidos blandos, N (%)	14 (20,0)
Óseo, N (%)	7 (10,0)
Respiratorio, N (%)	3 (4,3)
Urinario, N (%)	1 (1,4)
Tipo de uso de terapia ATB según ajuste de cultivos	
Empírico, N (%)	29 (41,4)
Ajustado por microbiología, N (%)	6 (8,6)
Dirigido, N (%)	35 (50,0)
Dosis administrada	
Dosis estándar (DEST), N (%)	44 (62,9)
Dosis doble (DD), N (%)	22 (31,4)
Otra, N (%)	4 (5,7)
Uso de terapia	
Monoterapia, N (%)	46 (65,7)
Terapia combinada, N (%)	24 (34,3)
Duración del tratamiento (días), promedio ($\pm$ DE)	11,8 $\pm$ 8,7

ATB: antibiótico. Empírico: el tratamiento comenzó y terminó sin identificación de patógeno. Ajustado por microbiología: el tratamiento comenzó sin identificación de patógeno y se mantuvo luego de identificar a el o los patógenos responsables de la infección. Dirigido: indicación de tratamiento con resultado de cultivos, ajustado a el o los patógenos identificados. DEST: 100 mg de carga seguido de 50 mg cada 12 horas. DD: 200 mg de carga seguido de 100 mg cada 12 horas. Otra: distinta a dosis estándar y dosis doble.

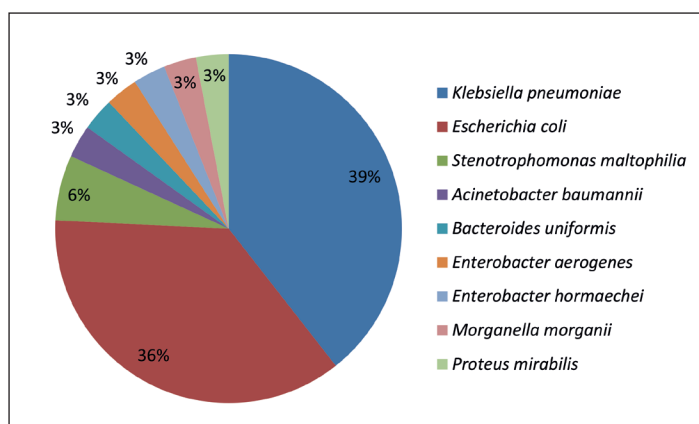


Figura 1. Distribución porcentual de bacilos gramnegativos identificados (n = 33 cepas).

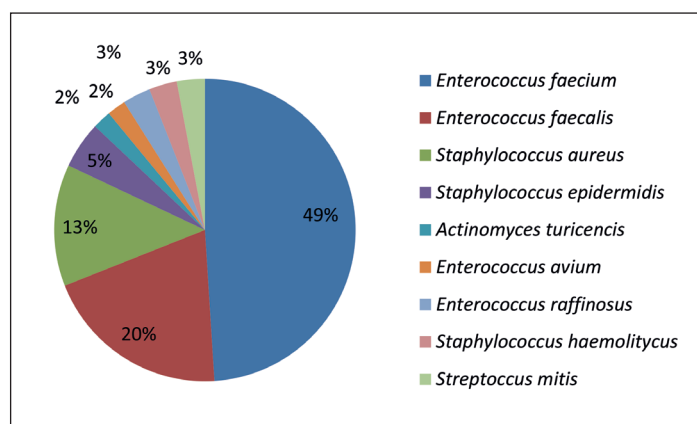


Figura 2. Distribución porcentual cocáceas grampositivas identificadas (n = 39 cepas).

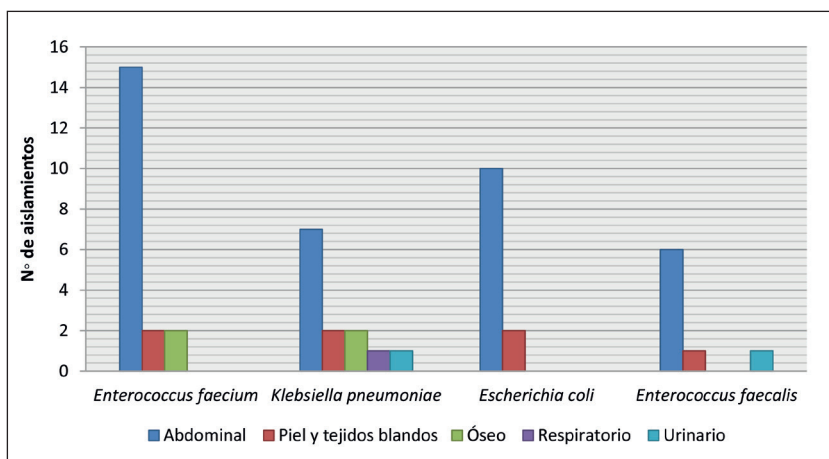


Figura 3. Aislados de *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*, según foco de infección tratados con tigeciclina (n = 72 cepas).

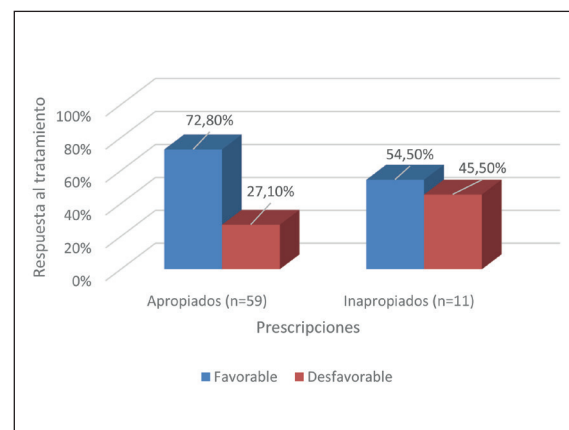


Figura 4. Prescripciones apropiadas e inapropiadas y respuesta al tratamiento expresado en porcentaje del total de prescripciones (n = 70).

Tabla 4. Perfil de susceptibilidad de *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, expresado en cepas susceptibles

Antimicrobiano	<i>Enterococcus faecium</i> (n = 19)	<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 8)
Ampicilina	0	6 (75%)
Ciprofloxacina	0	2 (25%)
Daptomicina	16 (84,2%)	4 (50%)
Linezolid	18 (94,7%)	3 (37,5%)
Teicoplanina	10 (52,6%)	7 (87,5%)
Vancomicina	1 (0,05%)	7 (87,5%)

Tabla 5. Perfil de susceptibilidad de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, expresado en cepas susceptibles

Antimicrobiano	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 13)	<i>Escherichia coli</i> (n = 12)
Amikacina	10 (77%)	12 (100%)
Ampicilina/sulbactam	0	3 (25%)
Cefazolina	0	3 (25%)
Cefotaxima	1 (0,8%)	3 (25%)
Ciprofloxacina	1 (0,8%)	6 (50%)
Cotrimoxazol	2 (0,15%)	5 (41,7%)
Ertapenem	4 (0,31%)	9 (75%)
Gentamicina	2 (0,15%)	7 (58,3%)
Imipenem	12 (92,3%)	11 (91,7%)
Meropenem	7 (53,8%)	10 (83,3%)
Piperacilina/ tazobactam	1 (0,8)	7 (58,3%)

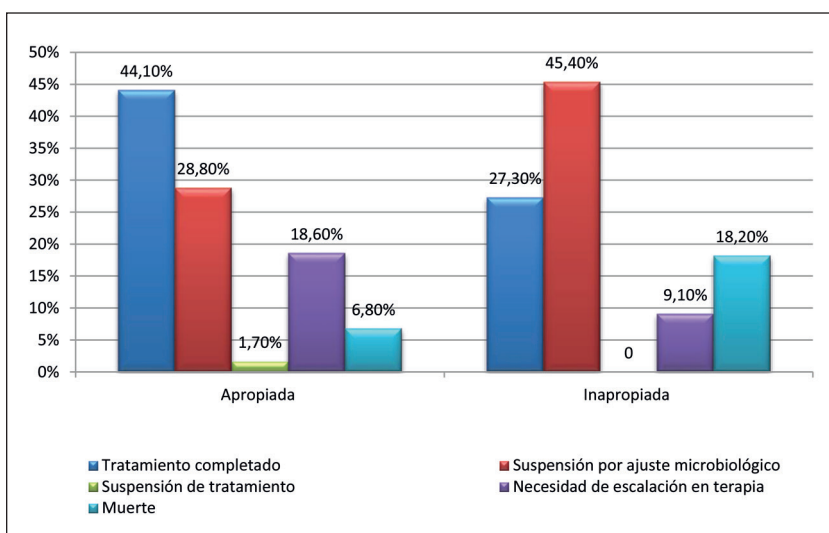


Figura 5. Desenlace clínico de terapias apropiadas e inapropiadas.

El 6,8 % de los pacientes que recibieron terapia apropiadas con tigeciclina fallecieron, mientras que, en el caso de las terapias inapropiadas, falleció el 18,2% (Figura 5).

Sospechas de RAM

A partir de lo registrado en las fichas clínicas, y acorde al inicio de tratamiento con tigeciclina, en 25,7% de los tratamientos se sospechó alguna RAM asociada al uso de tigeciclina (18/70). Las más comunes fueron gastrointestinales, incluyendo náuseas (8,6%; 6/70),

diarrea (7,1%; 5/70) y vómitos (4,3%; 3/70). Un paciente presentó neuropatía, lo que requirió el cambio de terapia con tigeciclina (Figura 6).

De los pacientes que recibieron DD (22/70), seis de ellos presentaron alguna RAM. En cuanto a los pacientes con DEST (44/70), 12 de ellos estuvieron en el mismo escenario (27,3%).

Consumo de tigeciclina

En la Figura 7 se muestra el uso de tigeciclina correspondiente a los años 2017 y 2018 por servicio clínico y total a nivel hospital. El uso se concentró en la UPC, lo cual se mantuvo constante entre ambos años, siendo el uso de tigeciclina del año 2017 de 3,2 DDD/100 camas-día y 3 DDD/100 camas-día en el 2018. Cabe mencionar, que el consumo de tigeciclina se incrementó en el área quirúrgica en el año 2018 con respecto al 2017.

Discusión

Tigeciclina corresponde a una minociclina modificada químicamente, que se diferencia de los otros ATB de su familia, por su capacidad para superar mecanismos de resistencia como bombas de expulsión y protección ribosomal. Se administra por vía IV dado su absorción insuficiente a nivel intestinal. Posee un alto volumen de distribución y una amplia distribución a tejidos. Se elimina esencialmente por vía biliar, sin requerir ajuste en paciente con disfunción renal ni hemodiálisis. El parámetro farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) que se ha visto como mejor predictor de respuesta al tratamiento, es la relación ABC/CIM (Área bajo la curva/Concentración inhibitoria mínima)¹⁶. Dada sus características únicas, hoy se ha convertido en una alternativa terapéutica para tratar infecciones causadas por microorganismos MDR⁹.

Entre las características de nuestros pacientes, destaca la presencia de comorbilidades de tipo oncológicas (40,3%), HTA (53,7%) y la DM (30%). Además, 100% de los pacientes había recibido ATB previo al inicio de tigeciclina, 92,9% tenía un procedimiento quirúrgico en los últimos tres meses y 67,1% de los pacientes tenía una hospitalización prolongada, habitualmente en UPC. Similares características han sido descritas por otros autores¹⁷. Todos estos antecedentes se asocian con mayor riesgo de adquirir infecciones por microorganismos MDR^{18,19} lo que se correlaciona con los resultados obtenidos, donde los principales patógenos aislados en nuestros pacientes fueron ERV, *K. pneumoniae* productora de BLEE y *E. coli* productora de BLEE.

Es importante destacar que a pesar de que 67,1% de nuestros pacientes inició tigeciclina hospitalizados en una UPC, solo 20% se encontraba paralelamente con apoyo de DVA y 42,9% de ellos en VMI. La evidencia es limitada

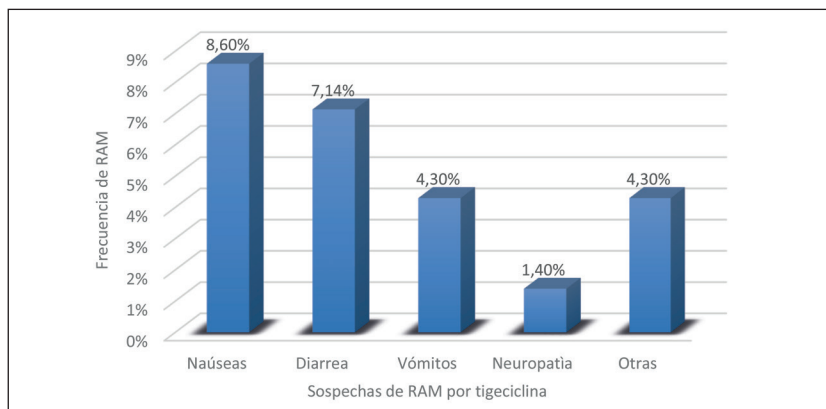


Figura 6. Sospechas de RAM asociadas al uso de tigeciclina.

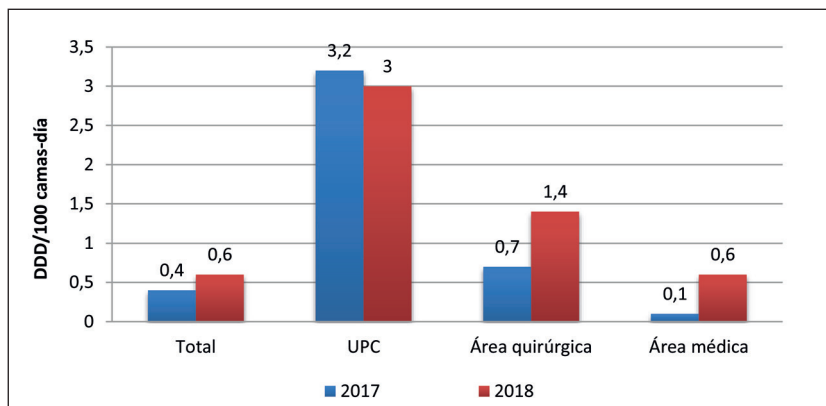


Figura 7. Consumo de tigeciclina en DDD/100 camas-día por servicio clínico entre 2017 y 2018 en un hospital universitario. UPC: Unidad de Paciente Crítico correspondiente a UCI, Intermedio quirúrgico, Intermedio médico e Intermedio neuroquirúrgico, 1 Área quirúrgica: correspondiente a cirugía y ginecología y Área médica: otras salas.

con respecto al uso de tigeciclina en pacientes críticos; no obstante, existen estudios observacionales que han demostrado que tigeciclina podría ser una terapia apropiada en paciente críticos de baja gravedad y sin bacteriemia¹⁷.

Actualmente, tigeciclina se encuentra aprobada por la FDA para IIAC, IPTB complicadas y NAC¹¹. En nuestros resultados, su uso se enfocó esencialmente en las indicaciones autorizadas; la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento por cuadros de origen abdominal y en segundo lugar de piel y tejidos blandos y óseas.

Existen dos ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados que evaluaron la eficacia de tigeciclina en pacientes con IIAC sospechada o confirmada^{20,21} en las dosis recomendadas versus imipenem/cilastatina 500 mg cada 8 horas, sugiriendo que tigeciclina tiene una eficacia similar a imipenem en este tipo de infecciones. En cuanto a la aparición de efectos adversos, hubo significativamente

mayor tasa de abandonos de terapia por eventos adversos en el grupo de tigeciclina²².

Al igual que en nuestros resultados, estudios han demostrado que actualmente el uso de tigeciclina se concentra en infecciones intra-abdominales complicadas, gracias a su amplio espectro de actividad, eficaz contra cepas MDR, incluidas bacterias aerobias, anaerobias estrictas, cócáceas grampositivas, bacilos gramnegativos y microorganismos atípicos¹⁷ incluyendo infecciones por SARM y ERV^{23,24}. En nuestro centro, 64,3% de los pacientes que recibieron tigeciclina lo fue por sospecha de un foco infeccioso abdominal y 65,7% ingresó para tratamiento quirúrgico.

Con respecto a la indicación de tigeciclina por la FDA para el tratamiento de NAC, existen dos estudios clínico aleatorizados, que evaluaron tigeciclina, en dosis habituales versus levofloxacino, demostrando que tigeciclina no fue inferior. Nuevamente, se observó mayor ocurrencia de eventos adversos con tigeciclina por sobre levofloxacino, siendo más frecuentes los de tipo gastrointestinal^{25,26}. En nuestro trabajo, se indicó tigeciclina para el tratamiento de infecciones respiratorias solo en 4,3% de los casos, correspondiente a tres pacientes, sin embargo, fueron pacientes con neumonías asociadas a la atención de salud (NAAS) causadas por BGN.

En el año 2013, la FDA emitió una alerta sobre el aumento de la mortalidad por todas las causas y el uso de tigeciclina en pacientes con infecciones graves, particularmente en paciente con neumonías asociadas a la atención de salud (NAAS), reservando su uso en situaciones en las que los tratamientos alternativos no fueran adecuados¹¹. Una de las posibles razones mencionadas fue la disminución de la eficacia clínica y microbiológica, por lo que se ha sugerido aumentar la dosis para alcanzar mejor los objetivos FC/FD²⁷. Varios estudios han informado una mayor erradicación microbiológica con mayores dosis de tigeciclina y en pacientes críticos con alteraciones farmacocinéticas¹⁶. En nuestro trabajo, la dosis más habitualmente usada fue la DEST, no obstante, se observó un importante uso de DD (31,4%). De los pacientes que recibieron DEST, el 30% presentó efectos adversos, mientras que en el grupo de DD, fue de 27%.

Un metaanálisis del año 2019 comparó la mortalidad, respuesta clínica y la tasa de erradicación microbiológica entre DD y DEST, observándose que el uso de mayores dosis de tigeciclina en presencia de infecciones graves causadas por bacterias MDR/XDR (extremadamente drogo resistente), reduce la mortalidad y mejora la eficacia clínica; sin embargo, el estudio incluyó el uso de tigeciclina en cualquier infección bacteriana, sin diferenciar gravedad de los pacientes y uso previo de ATBs. Con relación a las reacciones adversas, se presentaron con el mismo porcentaje, tanto en DD como DEST, hecho concordante con lo descrito en la literatura médica, donde

no se describen más efectos gastrointestinales con DD que DEST. Lo que sí está descrito con mayor frecuencia es la disminución del fibrinógeno con DD versus DEST¹⁶. Por lo tanto, de manera independiente de la dosis, aproximadamente tres de cada 10 pacientes que utilizaron tigeciclina presentaron algún tipo de reacción adversa²⁸.

En el presente estudio, de la totalidad de tratamientos, cuatro pacientes recibieron dosis no convencionales de tigeciclina; sin embargo, en tres pacientes hubo buena respuesta clínica. Debido al carácter retrospectivo del estudio, es posible que no se registrara la dosis de carga en la ficha clínica o efectivamente no se administrara.

Tigeciclina fue bien tolerada según lo especificado por los tratantes en las fichas clínicas. Tal como reporta la literatura médica, las reacciones adversas más comunes fueron gastrointestinales¹⁶. En ninguno de los casos se discontinuó el uso del medicamento por náuseas, vómitos o diarrea. Solo hubo un caso que provocó término de tratamiento, puesto que el paciente presentó neuropatía durante su uso.

En 58,6% de los casos en nuestra serie, la terapia con tigeciclina se inició de forma dirigida o se ajustó precozmente según la microbiología identificada. Es importante recordar que, dado que el CLSI no tiene definido un punto de corte de susceptibilidad para tigeciclina¹⁵, solo se contaba con la CIM, siendo interpretada según los puntos de corte de la FDA¹⁶. Con el propósito de reducir el desarrollo de resistencia, la FDA propone el uso de tigeciclina solo cuando se busca tratar o prevenir infecciones causadas por bacterias susceptibles a tigeciclina o la sospecha de estas, sugerido igualmente por distintos estudios^{16,28-30}.

Solo en 41,4% de los casos se usó tigeciclina de forma empírica, esencialmente por mala respuesta a otros ATBs, ampliación de espectro (por patógenos MDR o presencia/sospecha de infección polimicrobiana) y simplificación de terapia desde asociaciones de dos o más ATBs. Por lo tanto, en ningún caso tigeciclina fue utilizada como ATB de primera línea. Estas razones son habitualmente causa de uso de tigeciclina en la literatura médica^{28,29,31}.

La mayoría de las veces se usó tigeciclina en monoterapia; solo en 34,3% de los casos fue necesario combinar un segundo ATB, principalmente por sospecha o identificación de agentes infecciosos en sitios en los cuales tigeciclina no presenta buena penetración (líquido cefalorraquídeo, tracto urinario, sangre), en presencia de infecciones causadas por patógenos no susceptibles a tigeciclina (*P. aeruginosa*) y como doble cobertura ante identificación o sospecha de infecciones provocadas por bacterias MDR. Colistín y meropenem predominaron cuando se necesitó doble cobertura para uno o más agentes debido a la resistencia de los patógenos identificados (BLEE+, NDM+), siendo las combinaciones terapéuticas más estudiadas por Cai y cols., autores que

describieron efectos sinérgicos contra distintos tipos de bacterias MDR²⁹.

El uso de tigeciclina se concentró en la UPC en ambos años estudiados, lo cual es esperable debido a las características de la población hospitalizada en servicios críticos: pacientes en estado grave, con comorbilidades, generalmente con largas estadías hospitalarias y cursando con infecciones causadas por microorganismos MDR¹⁶.

De acuerdo con nuestro conocimiento y como fortaleza del estudio, la presente experiencia corresponde a la primera serie de casos publicados de pacientes tratados con tigeciclina en Chile, que evalúa los desenlaces clínicos y si su uso fue apropiado o no.

Es una limitación de este trabajo su carácter observacional retrospectivo, que reduce el análisis de información, imposibilitando recopilar la totalidad de los datos. Esto se ve reflejado en la totalidad del estudio, las dosis empleadas y el registro de reacciones adversas. Una segunda limitación es su carácter no comparativo en relación al desenlace clínico respecto a otras familias de ABTs. Sin embargo, nuestros hallazgos contribuyen al conocimiento sobre el uso de

tigeciclina en un hospital universitario, en pacientes graves. Entre las proyecciones de este estudio, parece interesante evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la utilización de DD y DEST.

Conclusión

Podemos afirmar que tigeciclina es un antimicrobiano útil en pacientes críticos, con cuadros infecciosos intra-abdominales o de tejidos blandos, asociados a infecciones por bacterias multi-resistentes, no graves y sin bacteriemia. La DD debería ser indicada para infecciones donde las alternativas terapéuticas sean escasas, nos enfrentemos a un cuadro infeccioso grave con bacteriemia o donde tigeciclina no alcance concentraciones adecuadas (como es en el pulmón) o el agente bacteriano aislado sea multidrogo-resistente.

No recomendamos su uso como antimicrobiano de primera línea, debe ser indicado por el especialista en enfermedades infecciosas y se debe monitorizar su tolerancia gastrointestinal.

Referencias bibliográficas

- Ventola C L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharm Ther*. 2015;40(4):277-83. PMID: 25859123; PMCID: PMC4378521.
- Wang W, Arshad M I, Khurshid M, Rasool M H, Nisar M A, Aslam M A, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018; 1645-58. doi: 10.2147/IDR.S173867.
- WHO. Antibiotic resistance [Internet]. Antibiotic resistance. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
- Ibrahim M M, Abuelmatty A M, Mohamed G H, Nasr M A, Hussein A K, Ebaed M E D, et al. Best tigecycline dosing for treatment of infections caused by multidrug-resistant pathogens in critically ill patients with different body weights. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12:4171-9. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S181834>.
- WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. [cited 2020 Jul 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Jackson N, Czaplowski L, Piddock L J V. Discovery and development of new antibacterial drugs: Learning from experience? *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(6): 1452-9. doi: 10.1093/jac/dky019.
- Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2016; 95(11): 1-10. doi: 10.1097/MD.0000000000003126.
- Bergeron J, Ammirati M, Danley D, James L, Norcia M, Retsema J, et al. Glycylcyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40(9): 2226-8. doi: 10.1128/AAC.40.9.2226.
- Chopra I. Glycylcyclines: Third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin Pharmacol*. 2001; 1(5): 464-9. doi: 10.1016/s1471-4892(01)00081-9.
- Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(4): 518-24. <https://doi.org/10.1086/505494>.
- FDA. Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections [Internet]. [cited 2020 Aug 6]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-increased-risk-death-tygacil-tigecycline-compared-other-antibiotics>.
- De Pascale G, Montini L, Pennisi M A, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care*. 2014; 18(3): 1-9. doi: 10.1186/cc13858. PMID: 24887101.
- Slover C M, Rodvold K A, Danziger L H. Tigecycline: A novel broad-spectrum antimicrobial. *Ann Pharmacother*. 2007; 41(6): 965-72. doi: 10.1345/aph.1H543.
- Safdar N, Dennis G. Maki. Review The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-Negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med*. 2002; 136: 834-44. doi: 10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00013.
- Nicolau D P, Korth J M, Wible M, Dowzicky M J. A rationale for maintaining current tigecycline breakpoints as established by the USA Food and Drug Administration [Internet]. 2015 [cited 2020 Dec 8]. p. 1-12. Available from: <https://www.acmicrob.com/microbiology/a-rationale-for-maintaining-current-tigecycline-breakpoints-as-established-by-the-usa-food-and-drug-administration.php?aid=7474>.
- Yaghoubi S, Zekiy A O, Krutova M, Gholami M, Kouhsari E. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review [Internet]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 41: 1003-22. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04121-1>.
- Montravers P, Dupont H, Bedos J P, Bred P.

- The Tigecyclin Group. Uso de tigeciclina en pacientes críticos: un estudio observacional prospectivo multicéntrico en el entorno de cuidados intensivos. *Cuidados Intensivos Med* 2014; 40: 988-97. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3323-7>.
- 18.- Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multiresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. *Infectio*. 2015; 19(4): 161-7. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.04.003>.
- 19.- Chen Q, Li D, Beiersmann C, Neuhaan F, Moazen B, Lu G, et al. Risk factors for antibiotic resistance development in healthcare settings in China: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2021; 149: e141. doi: 10.1017/S0950268821001254.
- 20.- Oliva M E, Rekha A, Yellin A, Pasternak I Campos M E, Rose G M, for the Tigecyclin 301 Study Group. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intraabdominal infections. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 88. doi: 10.1186/1471-2334-5-88.
- 21.- Dartois N, Gioud-Paquet M, Ellis- Grosase E J, Loh E, for the Tigecycline 306 Study Group. Tigecycline vs imipenem/cilastatin for treatment of complicated intrabdominal infections. In: Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrob Agents Chemother American Society for Microbiology; 2004. Abstract L-992C.
- 22.- Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose G M, Loh E, et al, for the Tigecycline 301 Study Group and the Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: Analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 5): S354-67. doi: 10.1179/joc.2008.20.Supplement-1.12. PMID: 19036670.
- 23.- 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. doi: 10.1093/jac/dkm541.
- 24.- Sanders J M, Tessier J M, Sawyer R, Dellinger E P, Miller P R, Namias N, et al. Does Isolation of *Enterococcus* affect outcomes in intra-abdominal infections? *Surg Infect (Larchmt)*. 2017; 18(8): 879-85. doi: 10.1089/sur.2017.121.
- 25.- Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, Jasovich A, Oliva M E, Dukart G, et al, on behalf of the 308 and 313 Tigecycline Study Groups. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diag Microbiol Infect Dis* 2008; 61 (3): 329-38. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.009.
- 26.- Dartois N, Dukart G, Cooper C A, Castaing N, Gandjini H on behalf of the 308 and 313 Study Groups. Efficacy of tigecycline compared with levofloxacin for treating *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. 1711 ECCMID 2007. Poster 848.
- 27.- Geng TT, Xu X, Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(8):e9961. doi: 10.1097/MD.0000000000009961. PMID: 29465589; PMCID: PMC5841956.
- 28.- Gong J, Su D, Shang J, Yu H, Du G, Lin Y, et al. Efficacy and safety of high-dose tigecycline for the treatment of infectious diseases: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(38). doi: 10.1097/MD.00000000000017091.
- 29.- Cai Y, Bai N, Liu X, Liang B, Wang J, Wang R, et al. Tigecycline: alone or in combination? *Infect Dis (Auckl)*. 2016; 48(7): 491-502. doi: 10.3109/23744235.2016.1155735.
- 30.- Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline: a critical safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14(2): 335-42. doi: 10.1517/14740338.2015.997206.
- 31.- Eckmann C. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 15(12): 554-63. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-15-12-554>.