

TIGECICLINA

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica

8 Marzo 2007

Autores del informe: Núria Bosacoma, Laura Álvarez, Juan Pablo Ordovás

1.- Identificación del fármaco

Fármaco: Tigeciclina

Indicación clínica solicitada inicialmente: Al inicio de este informe se consideró que se solicitaba para el tratamiento de infecciones complicadas intraabdominales y de piel y tejidos blandos. En correo electrónico de fecha 25/01/07 (previo a la C.Infecciones) se indica que se solicita para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii*.

Indicación terapéutica propuesta por la Comisión de Infecciones:

- Antibiótico restringido. Debe justificarse su utilización.
- Infecciones intraabdominales graves (2ª-3ª alternativa por toxicidad o fracaso) y en los casos de peritonitis terciarias graves, cuando exista sospecha clínica o confirmación microbiológica de infección por *A. baumannii* multirresistente sensible a tigeciclina.
- Infecciones graves de partes blandas como alternativa por toxicidad o fracaso a las líneas previas de tratamiento.
- Otras infecciones de localizaciones diferentes por *A. baumannii* multirresistente siempre que exista confirmación de sensibilidad a tigeciclina en el antibiograma. En estos casos se solicitará como uso compasivo.

2.- Solicitud

Facultativo solicitante: Dr. Bernabé Álvarez (Servicio de Medicina Intensiva) como solicitante a la Comisión de Infecciones.

Dr. Joaquín Portilla en representación de la Comisión de Infecciones del HGUA.

Fecha solicitud: 4 Febrero 2007.

3.- Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Tigeciclina

Nombre comercial: Tygacil® (Wyeth)

Grupo terapéutico: No asignado (Según ficha técnica Abril 2006). Según algunas fuentes consultadas la tigeciclina sería el primero de una nueva clase de antibióticos: las gliciliclinas. Según el Panorama Actual del Medicamento Noviembre 2006 (Publicación del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos) la tigeciclina es una tetraciclina (J01AA) y forma parte de un subgrupo específico denominado gliciliclinas.

Vía de administración: Perfusión intravenosa.

Forma de presentación: Vial 50 mg polvo. Envase de 10 viales **PVP:** 525.10 € 10 viales.

4.- Área de acción farmacológica

4.1.- Indicaciones clínicas (según ficha técnica)

- Tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
- Tratamiento de Infecciones complicadas intra-abdominales.

4.2.- Estructura y mecanismo de acción

- Tigeciclina es un antibiótico del grupo de las gliciliclinas estructuralmente similares a las tetraciclinas, con un esqueleto central formado por cuatro anillos carbocíclicos y una sustitución de un grupo N-alquil-glicilamido en la posición D-9 que le confiere mayor espectro antimicrobiano que éstas. Se diseñó para evitar las resistencias observadas en las tetraciclinas (bombas de flujo y protección ribosómica), pero sin embargo es vulnerable a las bombas de flujo multifármacos codificadas genéticamente de la familia Proteae y de Pseudomonas aeruginosa.
- Tigeciclina es un agente bacteriostático que actúa inhibiendo la síntesis proteica en las bacterias, uniéndose al sitio A de la subunidad 30 S del ribosoma e impidiendo así la incorporación de aminoácidos y la posterior elongación de las cadenas peptídicas.

4.3.- Propiedades farmacocinéticas

- Absorción: Se administra de forma intravenosa y por lo tanto presenta un 100 % de biodisponibilidad.
- Distribución: Volumen de distribución 7-9 L/Kg, lo que indica que tigeciclina se distribuye ampliamente más allá del volumen plasmático y se concentra en los tejidos; Unión a proteínas plasmáticas 71-89%.
- Metabolismo: Menos de un 20% de tigeciclina se metaboliza antes de la excreción. Estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que la tigeciclina no inhibe de forma competitiva el metabolismo mediado por isoformas del citocromo p450 (1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4).
- Eliminación: El 59% de la dosis es eliminada por excreción biliar/fecal y el 33% se excreta por orina. Vida media de 42 h tras dosis múltiples, aunque existe una alta variabilidad interindividual.

4.4.- Espectro antimicrobiano

▪ Puntos de corte:

Los puntos de corte para la CMI establecidos por el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) son:

Staphylococcus spp. S ≤ 0,5 mg/L y R > 0,5 mg/L

Streptococcus spp. distinto a S. pneumoniae S ≤ 0,25 mg/L y R > 0,25 mg/L

Enterococcus spp S ≤ 0,25 mg/L y R > 0,25 mg/L

Enterobacteriaceae (*) S ≤ 1 y R > 2 mg/L

* La tigeciclina presenta actividad in vitro disminuida frente a Proteus, Providencia y Morganella spp.

No se proporciona un punto de corte de sensibilidad frente a anaerobios dado que de los datos obtenidos de los ensayos no se ha podido establecer una correlación entre los valores de CMI, los datos PK/PD y los resultados clínicos.

Las especies patógenas habitualmente sensibles a la tigeciclina son:

Aerobios Gram- positivos:

- Enterococcus spp. (incluyendo cepas resistentes a vancomicina)
- Staphylococcus aureus (incluyendo cepas resistentes a meticilina)
- Staphylococcus epidermidis
- Staphylococcus haemolyticus
- Streptococcus pneumoniae (incluyendo cepas resistentes a bencilpenicilina)
- Streptococcus agalactiae
- Streptococcus anginosus
- Streptococcus grupo viridans

Aerobios Gram-negativos:

- Citrobacter freundii

- Enterobacter aerogenes
- Enterobacter cloacae
- Escherichia coli
- Klebsiella oxytoca
- Klebsiella pneumoniae
- Serratia marcescens

Anaerobios:

- Bacteroides fragilis (grupo)
- Clostridium perfringens
- Peptostreptococcus spp
- Prevotella

Tigeciclina se considera con actividad in vitro disminuida a Acinetobacter, Morganella, Providencia, Proteus y Pseudomonas (según ficha técnica).

4.5.- Posología y administración

- Dosis inicial 100 mg iv, seguida de 50 mg cada 12 h iv durante 5-14 días.
- **Situaciones especiales:**
- *Insuficiencia renal:* No se requiere ajuste de dosis en IR ni hemodiálisis
- *Insuficiencia hepática:* leve- moderada: no precisa ajuste; grave (Child Pugh C) dosis inicial 100 mg iv y reducir dosis de mantenimiento a 25 mg cada 12 h iv.
- *Pediatría:* No se recomienda su uso en menores de 18 años, debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia .

5.- Evaluación de la eficacia

1-INFECCIÓN INTRAABDOMINAL: Se han realizado 2 ensayos clínicos (ESTUDIO 301 y ESTUDIO 306):

ESTUDIO 301: A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatina in patients with complicated intra-abdominal infections. BMC Infectious Diseases 2005, 5: 88

ESTUDIO 306: Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infectious. International Journal of Surgery 2005;3: 35-47

El análisis conjunto de los datos de los 2 ensayos está justificado porque ambos tienen un diseño y metodología similares y porque los efectos de la interacción “ grupo de tratamiento por protocolo” y “ grupo de tratamiento por región geográfica” se estudiaron sin que se encontraran diferencias significativas:

The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intraabdominal infections: análisis of pooled clinical trial data. Clinical Infectious Diseases 2005;41 (supl 5) 354-67

Objetivos

El objetivo primario era evaluar la eficacia de tigeciclina en monoterapia comparada con imipenem/cilastatina en el tratamiento de pacientes adultos hospitalizados con infecciones intraabdominales complicadas.

Los objetivos secundarios eran valorar la respuesta microbiológica del paciente y del patógeno, así como la seguridad y la tolerabilidad de tigeciclina.

Diseño

Ensayos clínicos fase 3, doble ciego, randomizados y multicéntricos que comparaban la no inferioridad de tigeciclina con imipenem/cilastatina en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas.

Población

1759 pacientes > 18 años que iban a someterse (o se habían sometido) a una laparotomía, laparoscopia o drenaje percutáneo de un absceso intraabdominal y que se sospechase o se hubiese realizado diagnóstico de una infección intraabdominal.

Tratamiento

Los pacientes fueron estratificados en dos grupos según APACHE ≤ 15 o > 15 y se randomizaron en una proporción 1:1 a recibir tigeciclina (817 pacientes dosis inicial 100 mg seguida de 50 mg cada 12 h) o imipenem/cilastatina (825 pacientes 500/500 mg cada 6 h o dosis ajustada a peso y función renal)

Variable principal de eficacia

La respuesta clínica observada en la visita de evaluación de la respuesta (14-42 días tras finalizar de la terapia) en la población ME (microbiológicamente evaluable) y ITm-m (intención de tratar modificada microbiológica) que se designó como curación (resolución de la infección abdominal), fallo (necesidad de antibiótico adicional o cirugía o intervención radiológica), o indeterminada.

Resultados

La eficacia de ambos tratamientos resulta similar

TABLA 1:TASA CURACIÓN % (IC 95 %):

Población	Tigeciclina % (IC 95 %)	Imipenem/cilastatina % (IC 95 %)	Test no inferioridad p value
CE	86.7 (83.9, 89.2)	87.1 (84.4, 89.5)	< 0.0001
ITm-c	79.8 (76.8, 82.5)	82 (79.2, 84.6)	< 0.0001
ME	86.1 (82.8, 89)	86.2 (82.9, 89)	<0.0001
ITm-m	80.2 (76.9, 83.2)	81.5 (78.2, 84.4)	<0.0001

IT: intención de tratar (Todos los pacientes que cumplen criterios inclusión + exclusión)

ITm: intención de tratar modificada (IT + al menos 1 dosis del fármaco)

ITm-c: intención de tratar modificada clínica (ITm + manifestaciones clínicas infección intraabdominal complicada)

ITm-m: intención de tratar modificada microbiológica (ITm-c + aislamiento basal)

CE: Clínicamente evaluable (ITm-c + 5 días de tratamiento + acudir a la visita de evaluación respuesta + no recibir otros antibióticos)

ME: microbiológicamente evaluable (CE + patógeno basal sensible a ambos fármacos de estudio en el cultivo intraabdominal previo)

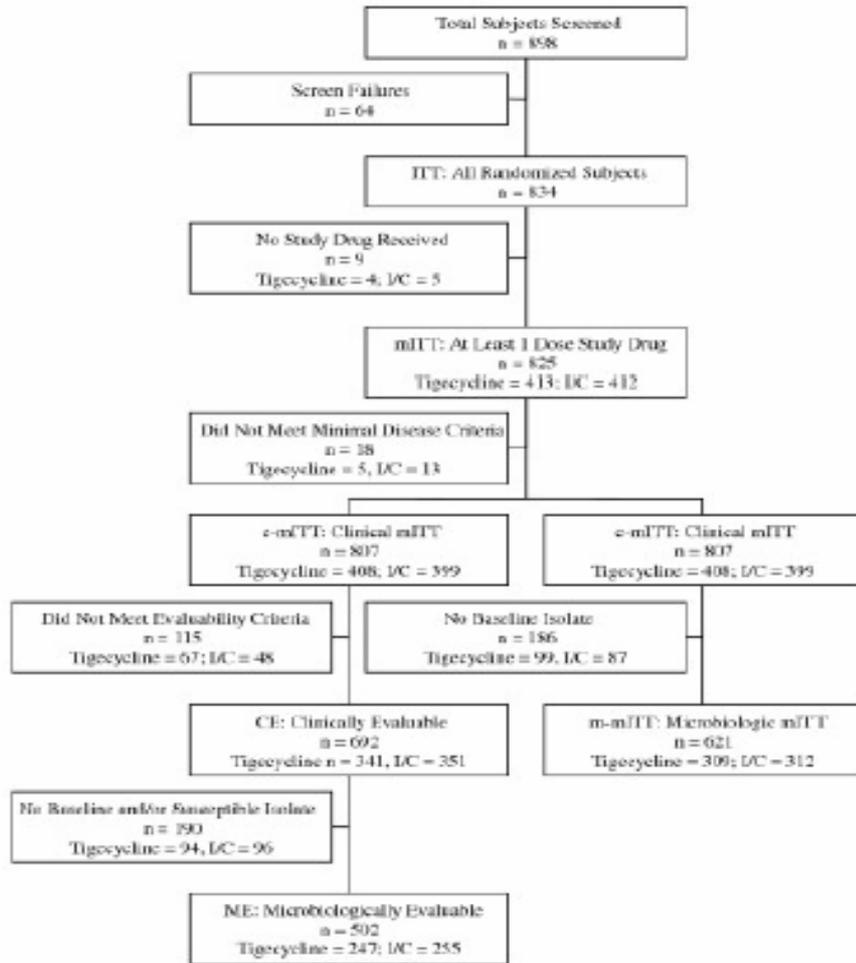


TABLA 2: ERRADICACIÓN BACTERIOLÓGICA

	Tigeciclina		Imipenem/cilastatina	
	% pacientes	Nº pac/total	% pacientes	Nº pac/total
Escherichi coli	86.2	280/325	87.1	296/340
Klebsiella pneumoniae	88.5	46/52	90	54/60
SAMS	92.9	26/28	91.7	22/24
SAMR	75	3/4	33	1/3
Enterococcus faecalis (sensible vancomicina)	78.8	26/33	74.5	35/47

Seguridad.

Ambos tratamientos resultan bien tolerados. Las principales reacciones adversas en ambos grupos de tratamiento son a nivel gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea.

Conclusiones.

Los resultados de este estudio muestran una eficacia comparable en términos de curación y erradicación de patógenos entre tigeciclina e imipenem/cilastatina.

2- INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS Se han realizado 2 ensayos clínicos :

ESTUDIO 305: Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure Infections: Results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. Antimicrobial agents and chemotherapy. Nov 2005, p 4658-4666.

ESTUDIO 300: Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double- blind trial. International Journal of Infectious Diseases 2005.9, 251-261.

El análisis conjunto de los datos de los 2 ensayos está justificado porque ambos tienen un diseño y metodología similares y porque los efectos de la interacción “ grupo de tratamiento por protocolo” y “ grupo de tratamiento por región geográfica” se estudiaron sin que se encontraran diferencias significativas:

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. Clinical Infectious Diseases 2005;41 S341-353.

Objetivos

El objetivo primario era comparar la eficacia clínica y la seguridad de tigeciclina en monoterapia con la de la combinación de vancomicina y aztreonam en el tratamiento de pacientes adultos hospitalizados con infecciones de piel y tejidos blandos complicadas.

Los objetivos secundarios eran comparar la eficacia microbiológica entre los grupos de tratamiento y obtener más datos de sensibilidad in vitro de tigeciclina.

Diseño

Ensayos clínicos fase 3, doble ciego, randomizados y multicéntricos que comparaban la no inferioridad de tigeciclina con vancomicina-aztreonam en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos complicadas

Población

1153 pacientes hospitalizados > 18 años de edad con infecciones de piel y tejidos blandos complicadas que afectaban bien a los tejidos blandos profundos, requerían una intervención quirúrgica o se acompañaban de una enfermedad subyacente significativa. Además de la infección era preciso que los pacientes tuvieran dos de los siguientes síntomas: drenaje o exudación, fiebre, eritema, tumefacción, aumento del calor local, dolor y/o recuento leucocitario > 10000.

Tratamiento

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 a recibir tigeciclina-placebo (566 pacientes dosis inicial 100 mg seguida de 50 mg cada 12 h) o vancomicina-aztreonam (550 pacientes vancomicina 1 g cada 12 h o dosis ajustada a función renal + aztreonam 2 g cada 12 h)

Variable principal de eficacia

La respuesta clínica observada en la visita de evaluación de la respuesta (12-92 días tras finalizar de la terapia) en la población CE (clínicamente evaluable) y ITm-c (intención de tratar modificada clínica) que se designó como curación (resolución de la infección), fracaso (necesidad de antibiótico adicional o cirugía o intervención radiológica), o indeterminada (muerte o abandono del estudio) según el resultado obtenido.

Resultados

La eficacia de ambos tratamientos resulta similar:

TABLA 3:TASA CURACIÓN % (IC 95 %):

Población	Tigeciclina % (IC 95 %)	Vancomicina- aztreonam % (IC 95 %)	Test no inferioridad p value
CE	86.5 (82.9, 89.6)	88.6 (85.1, 91.5)	< 0.0001
ITm-c	79.7 (76.1, 83.1)	81.9 (78.3, 85.1)	< 0.0001
ME	86.4 (81.8, 90.2)	88.5 (84, 92.1)	<0.0001
ITm-m	88.4 (80.3, 87.9)	84.4 (80.3, 88)	<0.0001

IT: intención de tratar (Todos los pacientes que cumplen criterios inclusión + exclusión)

ITm: intención de tratar modificada (IT + al menos 1 dosis del fármaco)

ITm-c: intención de tratar modificada clínica (ITm + manifestaciones clínicas infección intraabdominal complicada)

ITm-m: intención de tratar modificada microbiológica (ITm-c + aislamiento basal)

CE: Clínicamente evaluable (ITm-c + 5 días de tratamiento + acudir a la visita de evaluación respuesta + no recibir otros antibióticos)

ME: microbiológicamente evaluable (CE + patógeno basal sensible a ambos fármacos de estudio en el cultivo intraabdominal previo)

TABLA 4: ERRADICACIÓN BACTERIOLÓGICA

	Tigeciclina		Vancomicina-aztreonam	
	% pacientes	Nº pac/total	% pacientes	Nº pac/total
SAMS	88.8	119/134	90.8	109/120
SAMR	78.1	25/32	75.8	25/33
Streptococcus pyogenes	93.8	30/32	92.6	25/27
Streptococcus agalactiae	87.5	7/8	84.6	11/13
Streptococcus anginosus	87.5	14/16	85.7	6/7
Enterococcus faecalis (sensible vancomicina)	87.5	14/16	91.7	22/24
Escherichia coli	82.8	24/29	90	27/30
Bacteroides fragilis	100	8/8	80	4/5

6.- Evaluación de la seguridad. Precauciones y contraindicaciones

6.1.-Efectos secundarios

Durante los ensayos clínicos se notificaron reacciones adversas en aproximadamente el 41% de los pacientes tratados con tigeciclina. La interrupción del tratamiento como consecuencia de las mismas se produjo en un 5 % de los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes descritas fueron las de tipo gastrointestinal, observándose náuseas (20%) y vómitos (14%).

▪ Infecciones:

Frecuentes: 1- 10%: Abscesos, infecciones

Poco frecuentes:< 0,1% Sepsis/ shock séptico

▪ Sangre y sistema linfático:

Frecuentes: 1- 10% Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), prolongación del tiempo de protrombina (TP)

Poco frecuentes: < 0,1 % Aumento del INR.

▪ Metabolismo y nutrición:

Poco frecuentes:< 0,1% Hipoproteinemia

▪ Sistema nervioso:

Frecuentes: 1- 10%: Mareo

▪ Cardiovasculares:

Frecuentes: 1- 10%: Flebitis

Poco frecuentes:< 0,1% Tromboflebitis

▪ Gastrointestinales:

Muy Frecuentes:>10%: Náuseas, vómitos y diarrea

Frecuentes: 1- 10% dolor abdominal, dispepsia, anorexia

Poco frecuentes:< 0,1% Pancreatitis aguda

▪ Hepatobiliares:

Frecuentes: 1- 10%: Elevación de transaminasas (AST y ALT) y bilirrubina

▪ Piel y tejido subcutáneo:

Frecuentes: 1- 10%: Prurito y rash

▪ Generales y en el lugar de administración:

Frecuentes: 1- 10%: Cefalea

Poco frecuentes:< 0,1% Reacción, inflamación, dolor, edema y flebitis en el lugar de administración.

▪ Pruebas de laboratorio:

Frecuentes: 1- 10%: Aumento de amilasa en suero, aumento de nitrógeno ureico en sangre (BUN)

En los estudios clínicos de Fase 3 en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos así como en infecciones intra-abdominales complicadas, se produjo un 2,3 % (32/1383) de muertes entre los pacientes que recibieron tigeciclina frente a un 1,6% (22/1375) en los pacientes que recibieron tratamiento con un comparador.

6.2.- Precauciones y poblaciones especiales

Embarazo: Categoría D.

Lactancia: Se desconoce si tigeciclina se excreta por la leche. Se debería considerar la interrupción de la lactancia si se estima que el tratamiento con tigeciclina es necesario.

Pediatría: No se ha establecido eficacia ni seguridad en población menor de 18 años.

Tigeciclina por ser estructuralmente similar a las tetraciclinas puede producir reacciones como fotosensibilidad, pancreatitis y acción antianabólica que conduce a un incremento del nitrógeno ureico en sangre, azotemia, acidosis e hipofosfatemia.

6.3.- Contraindicaciones (según ficha técnica)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Puede aparecer hipersensibilidad cruzada con las tetraciclinas.

6.4.- Interacciones farmacológicas

-Anticoagulantes: Por su capacidad de prolongar tanto el tiempo de protrombina como el tiempo de tromboplastina parcial activado, cuando se administre tigeciclina junto con anticoagulantes se deben monitorizar estrechamente los tests de coagulación.

7.- Evaluación económica

6-1. Coste tratamiento comparado Infecciones intraabdominales:

	Dosis	Coste vial (€)	Coste tto/día (€)	Coste 14 días (€)
Tigeciclina	50 mg c/12 h iv	52.5	105	1470
Ceftriaxona + Metronidazol	2 g c/24 h iv + 1500 mg c/24 h iv	0.7 + 1.49	2.89	40.4
Ertapenem	1 g c/24 h iv	43.9	43.9	614.6
Ciprofloxacino + Metronidazol	400 mg c/12h iv+ 1500 mg c/24h iv	0,98 + 1.49	5.41	75.7

6-1. Coste tratamiento comparado Infecciones de piel y tejidos blandos:

	Dosis	Coste vial (€)	Coste tto/día (€)	Coste 14 días (€)
Tigeciclina	50 mg c/12 h iv	52.5	105	1470
Imipenem + Clindamicina	1 g c/8 h iv + 900 mg c/8 h	10.95 + 1.1	72.3	1012.2
Ceftriaxona + Clindamicina	2 g c/24 h iv + 900 mg c/8 h	0.7 + 1.1	8	112
Ceftriaxona + Metronidazol	2 g c/24 h iv + 1500 mg c/24 h iv	0.7 + 1.49	2.89	40.4
Levofloxacino + Clindamicina	500 mg c/24h iv + 900 mg c/8 h iv	30.5 + 1.1	37.1	519.4
Levofloxacino + Metronidazol	500 mg c/24 h iv + 1500 mg c/24 h iv	30.5 + 1.49	31.99	447.86
Vancomicina *	1 g c/12 h	1.7	6.8	95.2

* Coste incremental en el caso de añadir vancomicina a alguna de las terapias anteriores

8.- Conclusiones

8.1.- Eficacia: Tigeciclina es el primer antimicrobiano de la clase de las gliciliclinas, y presenta un amplio espectro de actividad. Los ensayos clínicos realizados en infección intraabdominal complicada e infecciones de piel y tejidos blandos, muestran que la eficacia de tigeciclina no es inferior a imipenem/cilastatina y vancomicina-aztreonam, respectivamente. La experiencia sobre el uso de tigeciclina en el tratamiento de infecciones en pacientes con enfermedades subyacentes graves es limitada:

- En los ensayos clínicos realizados para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos no se incluyeron pacientes inmunodeprimidos, pacientes con úlceras de decúbito, fascitis necrotizante, osteomielitis o aquellos pacientes que requirieran más de 14 días de terapia.

- En los ensayos clínicos realizados en pacientes con infección intraabdominal no se incluyeron pacientes inmunodeprimidos y el número de pacientes con puntuación > 15 en la escala APACHE II (4%) fue limitado.

Según ficha técnica se notifica sensibilidad reducida a tigeciclina en *Acinetobacter baumannii*. En los cuatro ensayos clínicos por separado no se muestran datos de eficacia relacionados con *Acinetobacter* ya que este microorganismo no se encuentra entre los principales aislamientos obtenidos en los ensayos clínicos en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos e intraabdominales. En un artículo acerca de actividad in vitro (11), se evaluó la actividad in vitro de tigeciclina frente a 4913 patógenos basales aislados de 1986 pacientes incluidos en los cuatro ensayos clínicos clave de fase 3, anteriormente comentados. De los 4913 patógenos aislados 16 fueron microorganismos del complejo *Acinetobacter calcoaceticus/baumannii*, con sensibilidad a otros antibióticos testados como imipenem. Otro trabajo publicado sobre sensibilidad de *Acinetobacter* a tigeciclina es un estudio observacional, no randomizado ni ciego en el que comunican dos casos de pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* multirresistente, tratados con éxito con tigeciclina cuando todavía tigeciclina era un medicamento en fase de investigación (se solicitó como uso compasivo). Ya se ha publicado el aislamiento de dos cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a tigeciclina (15): Se trata de dos pacientes que desarrollaron infección por *Acinetobacter baumannii* resistentes a tigeciclina estando en tratamiento con este antibiótico por otra indicación. El mecanismo de resistencia fue la codificación de bombas de flujo de expulsión del antibiótico. Dada la amplia distribución tisular del antibiótico y las bajas concentraciones plasmáticas que se alcanzan, hay que tener especial precaución en el tratamiento de pacientes con bacteriemias por *Acinetobacter* en cuanto a la efectividad del antibiótico y al posible desarrollo de resistencias.

8.2.- Seguridad: Los principales efectos adversos asociados al uso de tigeciclina son de tipo gastrointestinal, fundamentalmente náuseas y vómitos de tipo leves- moderados y ocurrieron principalmente en los dos primeros días de la terapia.

8.3.- Coste: El coste de tigeciclina es superior a las alternativas ya disponibles en el hospital para el tratamiento de las infecciones intraabdominales y las de piel y tejidos blandos

9.- Bibliografía

- 1- A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatina in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infectious Diseases* 2005, 5: 88
- 2- Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infectious. *International Journal of Surgery* 2005;3: 35-47
- 3- The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intraabdominal infections: análisis of pooled clinical trial data. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41 (suppl 5) 354-67
- 4- Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure Infections: Results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. Nov 2005, p 4658-4666.
- 5- Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double- blind trial. *International Journal of Infectious Diseases* 2005.9, 251-261.
- 6- 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. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41 S341-353.
- 7- Tigeciclina (Tygacil®) en infecciones intraabdominales, de piel y tejidos blandos. *Panorama Actual Med* 2006; 30 (298): 1007-1012
- 8- Tygacil®. Ficha Técnica. www.agemed.es consultado 22/01/07
- 9- Tigecycline: A critical Análisis. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: 518-24
- 10- Tigeciclina. *Drugs* 2005;65 (18) 2623-2635
- 11- Actividad in vitro de tigeciclina frente a aislamientos de pacientes incluidos en ensayos clínicos de fase 3 para el tratamiento de infecciones complicadas tanto de piel y tejidos blandos como intraabdominales. *CID* 2005: 41 (Suplemento 5)
- 12- Tigeciclina: un nuevo antibiótico glicilciclínico. *Am J Health-Syst Pharm*. Ed Esp. Vol 5 nº 6 (Diciembre 2006)

13- Tigecycline (Tygacil ®). Nacional PBM Drug Monograph. March 2006. VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel. www.pbm.va.gov . Consultado 22/01/07.

14- Wilson P. Endemic, highly resistant Acinetobacter in the intensive care unit – is tigecycline the answer? Clinical Microbiology and Infection 2004; 10 (3): 247.

15- Peleg AY, Potoski BA, Rea R et al. Acinetobacter baumannii bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. J Antimicrob Chemother 2007; 59 (1): 128-131.