

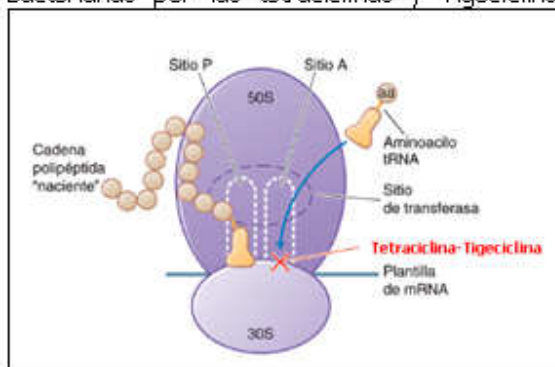
SIM EXPRESS
Actualización de la información de drogas en el mercado
Tigeciclina

Antibiótico bacteriostático. Es una gliciliciclina, derivada de la minociclina. Codificación ATC: J01AA12.

Mecanismo de acción

La *tigeciclina*, al igual que las tetraciclinas, inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosómica 30S e impedir el acceso del aminoacil t-ARN (ARN de transferencia) al sitio aceptor (A) del ribosoma. De esta forma no se puede incorporar los residuos aminoacídicos y elongar las cadenas peptídicas. (*Figura N°1*).

Figura N°1: Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por las tetraciclinas y Tigeciclina.



Fuente: Brunton LL; Lazo JS; Parker KL, Ed. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill. 12º ed. Colombia. 2011.

Patrones de resistencia

La eficacia de *tigeciclina* no se afecta por protección ribosomal y eflujo, dos de los mecanismos principales de resistencia de las tetraciclinas¹. *Tigeciclina* no mostró resistencia cruzada con otros antibióticos.

Dosificación

Adultos

- Tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad

La dosis de *tigeciclina* recomendada para el tratamiento de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae* (aislamientos sensible a penicilina) incluyendo casos que presentan bacteriemia conjuntamente, *Haemophilus influenzae* (aislamientos beta-lactamasas negativas) y *Legionella pneumophila* es de: 100 mg (IV) dosis inicial, seguida de 50 mg/12 hs por 7 a 14 días dependiendo de la severidad y sitio de la infección, y del progreso clínico y bacteriológico del paciente.

¹ La resistencia bacteriana a las tetraciclinas puede estar mediada por varios mecanismos, entre otros, la actividad de bombas de eflujo que disminuyen la concentración intracelular del antibiótico, la protección ribosomal y las modificaciones químicas. Los dos primeros son los más significativos clínicamente.

- *Tratamiento de infecciones del tejido subcutáneo y/o de la piel, complicadas*

La dosis de *tigeciclina* recomendada es de 100 mg IV, seguida de 50 mg/12 h para el tratamiento de infecciones de la piel y de sus estructuras, complicadas, causadas por: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (solo para aislamientos sensibles a vancomicina), *Staphylococcus aureus* (aislamientos sensibles y resistentes a metilicina), *Streptococcus agalactiae*, grupo *Streptococcus anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Bacteroides fragilis*. La duración del tratamiento es de 5 a 14 días dependiendo de la severidad y sitio de la infección, y del progreso bacteriológico y clínico del paciente.

- *Tratamiento de la enfermedad infecciosa del abdomen, complicada*

La dosis de *tigeciclina* recomendada es de 100 mg IV, seguido de 50 mg/12 h para el tratamiento de infecciones intra-abdominales, complicadas, causadas por: *Citrobacter freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* (solo para aislamientos sensibles a vancomicina), *S. aureus* (aislamientos sensibles y resistentes a metilicina), grupo *S. anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *B. fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* y *Peptostreptococcus micros*. La duración del tratamiento es de 5 a 14 días dependiendo de la severidad y del sitio de la infección, y del progreso bacteriológico y clínico del paciente.

Niños

La seguridad y efectividad de *tigeciclina* no se ha establecido en pacientes pediátricos. El uso de *tigeciclina* no se recomienda en niños menores de 8 años, debido al riesgo de que se produzcan manchas permanentes en los dientes (amarillo, gris, marrón).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis de *tigeciclina* en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes que están en diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En insuficiencia hepática severa la dosis recomendada de *tigeciclina* es 100 mg IV seguida de dosis de 25 mg/12 horas. No es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia hepática leve a moderada.

Pacientes geriátricos

No es necesario el ajuste de dosis de *tigeciclina* en base a la edad del paciente.

Raza y sexo

No es necesario el ajuste de dosis por motivos de raza o género.

Farmacocinética

Distribución: unión a proteínas plasmáticas 71 a 89 %. Se distribuye en tejido óseo, colon, vesícula biliar, pulmones, líquido sinovial, en concentraciones diferentes a las plasmáticas. Luego de una dosis endovenosa de 100 mg de *tigeciclina*, las concentraciones en la vesícula biliar, los pulmones y el colon, fueron superiores a las séricas 38; 8,6, y 2,1 veces, respectivamente. Mientras que las concentraciones del antibiótico en el tejido óseo y el líquido sinovial fueron inferiores a las séricas 0,35 y 0,8 veces, respectivamente.

Metabolismo: la *tigeciclina* no se metaboliza ampliamente. Menos de un 10 % de la dosis administrada se metaboliza a N-acetil *tigeciclina*, menos de un 10% se epimeriza.

Excreción: 33% se elimina por riñón, 22% como droga sin cambios. Aproximadamente el 59% de *tigeciclina* se excreta por vía biliar/fecal.

Tiempo de vida media: 42,4 hs, luego de la administración de dosis múltiples de *tigeciclina* 100 mg inicialmente, seguido por 50 mg/12 horas (IV).

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: hipertensión (4,9%), hipotensión (2,3%).

Efectos dermatológicos: sudoración (2,3%). Se han notificado casos de fotosensibilidad con el uso del antibiótico.

Efectos endócrinos/metabólicos: hipoproteinemia (4,5%), amilasa sérica elevada (3,1%), niveles de lactato deshidrogenasa sérica elevada (4%).

Efectos gastrointestinales: dolor abdominal (6%), diarrea (12%), indigestión (2%), náuseas (26%), vómitos (18%).

Se describió un caso de pancreatitis necrotizante aguda en un paciente parapléjico joven. El paciente había recibido amikacina 15 mg/kg IV y *tigeciclina* 100 mg IV, luego 50 mg/12 h para el tratamiento de una osteomielitis crónica, con úlceras por presión infectadas con *S. aureus* meticilino resistente, y *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, resistentes a múltiples fármacos. Una semana más tarde, el paciente fue sometido a cirugía y comenzaron los síntomas de pancreatitis (náusea, vómito, dolor abdominal severo) en el primer día postoperatorio (12 días de la terapia de la *tigeciclina* y 8 horas después de recibir propofol durante la cirugía).

En evaluaciones postcomercialización, el tratamiento con *tigeciclina* se ha asociado con el desarrollo de pancreatitis aguda, incluyendo casos fatales. Algunos reportes han sido en pacientes sin factores de riesgo conocidos.

Efectos hematológicos: anemia (4,2%), leucocitosis (3,7%), flebitis (1,8%), trombocitosis (6,1%).

Se notificó un caso de una mujer de 54 años que desarrolló un trastorno severo de coagulación con hipofibrinogenemia mientras recibía tratamiento con *tigeciclina* por una peritonitis.

Efectos hepáticos: niveles plasmáticos elevados de ALT/SGPT (5%) y de AST/SGOT (4%), hiperbilirrubinemia (2%), aumento sérico de la fosfatasa alcalina (4%).

En la etapa de postcomercialización, se ha reportado hepatitis colestásica e ictericia con el uso de *tigeciclina*.

Efectos neurológicos: astenia (2,5%), mareos (3,5%), dolor de cabeza (5,9%).

Se ha reportado pseudotumor cerebral con el uso de este antibiótico.

Efectos renales: elevación de los niveles de nitrógeno-ureico (3%).

Efectos respiratorios: disnea (2,9%).

Otros: abscesos (3%), deficiente cicatrización de heridas (4%), enfermedades infecciosas (8%). La *tigeciclina* puede causar manchas permanentes de los dientes y debe evitarse durante el desarrollo de los mismos (las mujeres en la última mitad del embarazo, bebés y niños hasta la edad de 8 años).

En septiembre de 2010, la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA, sigla en inglés) de los Estados Unidos, publicó una notificación que describe un incremento de la mortalidad asociada con el uso de *tigeciclina* en comparación con otras drogas utilizadas en pacientes con infecciones severas.

La diferencia de mortalidad en los datos recolectados fue del 1% (4% *tigeciclina* vs 3% comparadores); no significativa en términos estadísticos. Sin embargo, basada en estos hallazgos, la FDA recomendó que deberían considerarse otras alternativas a *tigeciclina* en pacientes con infecciones severas.

En febrero de 2011, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA, sigla en inglés) publicó en su página web que, en vista a los resultados de los estudios realizados con respecto a la valoración de riesgo/beneficio de la *tigeciclina*, el producto es seguro si se lo usa según las indicaciones aprobadas, siendo los beneficios superiores a los riesgos.

Embarazo y lactancia

Se desconoce si la *tigeciclina* atraviesa la placenta en humanos.

La *tigeciclina* ha sido clasificada, **según la FDA**, como **Categoría D en el embarazo en todos los trimestres** (hay evidencias de riesgo fetal en humanos, pero los beneficios del uso en la mujer embarazada pueden ser aceptables a pesar del riesgo; por ejemplo, si el fármaco es

necesario en una situación de riesgo de vida o por una enfermedad severa para la cual los fármacos seguros no podrían ser usados o son inefectivos).

No se han publicado estudios adecuados o bien controlados en humanos, que muestren resultados luego de la exposición a *tigeciclina* en el embarazo, y se carece de reportes de resultados luego de la exposición inadvertida durante el período de gestación. Si se produce el embarazo mientras la paciente se está administrando el fármaco, se le debe informar sobre el riesgo potencial hacia el feto.

El uso de *tigeciclina* durante el desarrollo del diente (la última mitad del embarazo) puede causar manchas permanentes de color amarillo, gris, marrón. Por lo tanto, este fármaco no debe utilizarse durante esa etapa a menos que no puedan usarse otros fármacos porque resultan ineficaces o estén contraindicados.

Estudios en animales demostraron que:

- el fármaco radiomarcado cruzó la placenta y fue detectado en tejido fetal, incluyendo tejido fetal óseo.

- en ratas y conejos, causó una ligera reducción del peso fetal y un aumento en la incidencia de anomalías esqueléticas menores (retraso en la osificación del hueso) cuando se expusieron a dosis del fármaco 5 y 1 veces, respectivamente, la dosis diaria equivalente usada en humanos.

- en conejos, las dosis tóxicas administradas a las madres (exposiciones equivalentes a la dosis diaria en humanos) produjeron un aumento en la incidencia de pérdida fetal.

- en ratas, la administración de *tigeciclina* produjo manchas en los huesos.

Las evidencias y/o consenso de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar los riesgos en niños cuando el fármaco se usa durante la **lactancia**. Se debe evaluar los beneficios y riesgos potenciales de prescribir el fármaco durante la lactancia.

No se han publicado estudios adecuados o bien controlados en humanos que muestren resultados en niños o neonatos luego de la exposición a *tigeciclina* vía leche materna. Se desconoce si este medicamento afecta la calidad o composición de la leche. Debido a la escasa información de seguridad, *tigeciclina* debería ser usada con precaución en mujeres que amamantan.

Estudios en animales demostraron que:

- la *tigeciclina* radiomarcada se excreta en la leche de ratas lactantes. No obstante, debido a su biodisponibilidad oral limitada, hubo pequeñas o no hubo exposición sistémica detectada en las crías recién nacidas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la *tigeciclina* y/o a cualquier otro componente del producto.

Precauciones

- Se han reportado casos de anafilaxia/reacciones anafilactoides.

- La *tigeciclina* es estructuralmente similar a las tetraciclinas, en consecuencia, debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a este grupo de antibióticos.

- Se recomienda monitorear la función hepática debido a que se han notificado casos de falla hepática y disfunción hepática significativa. En caso de presentarse insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C); se requiere reducción de dosis y control.

- Se debe evitar el uso de *tigeciclina* en pacientes con neumonías intrahospitalarias asociadas a ventilación mecánica (uso no aprobado), ya que se observó un mayor riesgo de mortalidad comparado con antibióticos similares. La causalidad es incierta.

- Se debe controlar a los pacientes cuidadosamente durante el tratamiento con *tigeciclina* ya que puede ocurrir un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles (ej. hongos). En caso de sobreinfecciones, se deberá instituir las medidas apropiadas.

- Se han reportado casos de pancreatitis aguda (incluyendo casos fatales); se debe considerar la discontinuación del fármaco ante signos o síntomas que hagan sospechar una pancreatitis.

- Se debe evitar el uso de *tigeciclina* durante el desarrollo de los dientes (última mitad del embarazo, lactantes y niños hasta los 8 años de edad) debido a que puede provocar manchas permanentes de los dientes.

Indicaciones terapéuticas

Usos aprobados por la **ANMAT**².

Para el tratamiento de:

- Infecciones dérmicas provocadas por: *E. coli*, *E. faecalis* (solo aislamientos sensibles a la vancomicina), *S. aureus* (aislamientos sensibles y resistentes a la meticilina), *S. agalactiae*, *S. anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *S. pyogenes* y *B. fragilis*.
- Infecciones intra-abdominales complicadas, causadas por *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* (solo aislamientos sensibles a la vancomicina), *S. aureus* (solo aislamientos sensibles a la meticilina), *S. anginosus* (incluye *S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *C. perfringens* y *P. micros*.
- Neumonía adquirida en la comunidad. Deberán obtenerse muestras adecuadas para análisis bacteriológicos a los efectos de aislar e identificar los microorganismos patógenos y determinar su sensibilidad a la *tigeciclina*. Este medicamento puede administrarse como tratamiento empírico inicial antes de conocer los resultados de estos análisis.

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la eficacia de éste y otros antibióticos, la *tigeciclina* deberá emplearse únicamente para tratar infecciones comprobadas o con alta probabilidad de ser causadas por bacterias sensibles.

Una vez obtenido el cultivo y la información de sensibilidad, los mismos deberán ser considerados para determinar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dichos datos, la epidemiología bacteriana y los patrones de sensibilidad locales, contribuirán para la selección empírica del tratamiento.

Usos aprobados por la **FDA**:

Para el tratamiento de:

- Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, en adultos, causada por *S. pneumoniae* (aislamientos sensibles a la penicilina), incluyendo casos con bacteriemia concurrente, *H. influenzae* (aislamientos beta-lactamasa negativa) y *L. pneumophila*.
- Infecciones complicadas de la piel y/o tejido subcutáneo, en adultos, causada por *E. coli*, *E. faecalis* (solamente aislamientos sensible a vancomicina), *S. aureus* (aislamientos sensibles y resistentes a meticilina), *S. agalactiae*, grupo de *S. anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius*, y *S. constellatus*), *S. pyogenes*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, y *B. fragilis*.
- Infecciones intra-abdominales complicadas, en adultos, causadas por *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* (solo aislamientos sensibles a vancomicina), *S. aureus* (aislamientos sensibles y resistentes a meticilina), *S. anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius*, y *S. constellatus*), *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *C. perfringens*, y *P. micros*.

Nombre comercial: Tygacil® **Laboratorio:** Wyeth

Bibliografía

- ANMAT. Vademécum farmacológico. Tygacil®. Prospecto. Fecha última consulta: 07/08/2012.
- ANMAT. Comunicados. Tigeciclina. Recomendaciones de la ANMAT. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Tigeciclina.pdf>. Fecha última consulta: 07/08/2012.
- Brunton LL; Lazo JS; Parker KL. Ed. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill. 12º ed. Colombia. 2011.
- Curcio D. y col. Tigeciclina, la primer gliciliciclina. Rev Panm Infectol 2006; 8(3):35-42. Disponible en: <http://www.revista-api.com/3%20edicao%202006/pdf/mat%2004.pdf>
- Micromedex Inc.- 2012

² Certificado N°: 52.757