

Tigeciclina en infecciones intraabdominales complicadas

Johanna Osorio^{1,*}, Juan Carlos Cataño², María Fernanda Jiménez³, Jorge Alberto Cortés⁴, Ernesto Martínez-Buitrago⁵, Leonardo Arévalo Mora⁶, Sandra Liliana Valderrama⁷, Gustavo Roncancio⁸, José Yesid Rodríguez⁹, Carlos Arturo Álvarez-Moreno¹⁰.

Resumen

Objetivo: evaluar la mejor evidencia actual disponible para generar recomendaciones, con respecto a la efectividad y seguridad del uso de tigeciclina en adultos con infección intraabdominal complicada.

Materiales y métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura, seleccionando los metaanálisis y experimentos clínicos controlados, los cuales se valoraron utilizando la herramienta SIGN, con el fin de generar tablas de evidencia según GRADE de los estudios de tigeciclina en la indicación infección intraabdominal complicada, para posteriormente utilizar un proceso Delphi modificado para calificar las diferentes recomendaciones con el fin de generar un consenso.

Resultados: se analizaron los resultados basados en la revisión sistemática de la literatura en la que se incluyeron 5 metaanálisis que cumplieron los criterios de selección comparando tigeciclina con otros tratamientos antibióticos en infección intraabdominal complicada; de los cuales, 2711 pacientes recibieron al menos una dosis del antibiótico (1382 tigeciclina y 1389 el comparador) y en los que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces evaluados al comparar tigeciclina con otros antibióticos.

Conclusión: en pacientes adultos con infección intraabdominal complicada, se considera que el uso de tigeciclina en monoterapia es equivalente en eficacia y seguridad a otras opciones terapéuticas antimicrobianas y no representa un exceso de mortalidad en comparación a otros antibióticos

Palabras clave: Tigeciclina, Metaanálisis, Estudios aleatorios controlados

Tigecycline in complicated intra-abdominal infections

Abstract

Objective: To assess current best evidence available to generate recommendations regarding the effectiveness and safety of tigecycline use in adults with complicated intra-abdominal infection (cIAIs).

Materials and methods: We conducted a systematic review of published meta-analysis that evaluated tigecycline compared to other antimicrobials and included the indication of cIAI. Quality of the evidence was evaluated by using the SIGN tool (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) according to GRADE, and final recommendations were assessed by a modified Delphi Method in order to develop a consensus.

Results: Five meta-analyses met the selection criteria comparing tigecycline with other antibiotic treatments in complicated intra-abdominal infection. Five randomized clinical trials comprised in these meta-analysis included 2711 patients that received at least one dose of antibiotic (1382 tigecycline and 1389 the comparator regimen). We found no statistically significant differences in the evaluated outcomes by comparing tigecycline with other antibiotics, including clinical and microbiologic efficacy, safety and drug related mortality

Conclusion: In adult patients with cIAIs, the use of tigecycline as monotherapy is equivalent in effectiveness to other antimicrobial therapeutic options and does not represent an increase in mortality compared to other antibiotics.

Key words: Tigecycline, Meta-analysis, Randomized controlled trials.

1 Fundación Universitaria Navarra, Neiva, Colombia

2 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

3 Hospital Universitario Mayor - MEDERI, Bogotá, Colombia

4 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

5 Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

6 Centro de expertos para atención Integral IPS, Bogotá, Colombia.

7 Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

8 Clínica Cardiovascular, Medellín, Colombia.

9 Centro de Investigaciones Microbiológicas del Cesar (CIMCE). Clínica Médicos S.A., Valledupar, Colombia.

10 Clínica Universitaria Colombia, Clínicas Colsanitas S.A. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

* Autor para correspondencia.

Fundación Universitaria Navarra. Calle 10 # 6-41 Neiva, Colombia
Cel: (57) 3183612729 Correo electrónico: osoriopinzon@gmail.com

Recibido: 31/08/2016; Aceptado: 03/02/2017

Cómo citar este artículo: J. Osorio, *et al.* Tigeciclina en infecciones intraabdominales complicadas. Infectio 2017; 21(4): 234-242

Introducción

Tigeciclina es el primero de un grupo de antibióticos conocidos como gliciliclinas, los cuales son derivados de la minociclina, a la cual se le realizó una sustitución en la posición D-9, lo cual le confiere un amplio espectro de actividad *in vitro* frente a gérmenes Gram positivos y Gram negativos, tanto aerobios como anaerobios, incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA), y gérmenes productores de enzimas como betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas tipo KPC, pero excluyendo *Pseudomonas aeruginosa* y con menor actividad *in vitro* contra *Proteus* sp, *Serratia* sp y *Morganella* sp¹.

Posee un mecanismo de acción novedoso, mediante la inhibición de la síntesis proteica de las bacterias al unirse a la subunidad 30S del ribosoma, por lo que se considera un agente bacteriostático; no obstante es una opción terapéutica valiosa en el manejo empírico o dirigido de pacientes con infección intraabdominal complicada, aun en presencia de gérmenes multirresistentes, pero haciendo la salvedad que debido a su amplio volumen de distribución no es recomendable su uso cuando hay riesgo de bacteriemia, pues las concentraciones que alcanza en suero no son suficientes para inhibir la mayoría de los gérmenes que producen este tipo de infecciones. Sin embargo, es muy útil para evitar la presión selectiva por el sobreuso de betalactámicos y carbapenémicos, lo cual plantea una alternativa en la estrategia de prevención y control de resistencia antimicrobiana en instituciones hospitalarias. Esta característica es de vital importancia en una era en la que el desarrollo de agentes antimicrobianos es cada vez más limitado².

El objetivo de esta revisión es recopilar y analizar la evidencia disponible hasta la fecha, acerca de la efectividad y seguridad de tigeciclina como monoterapia en el manejo de infección intraabdominal complicada.

Materiales y Métodos

Con el fin de generar recomendaciones en el uso clínico de la tigeciclina, primer representante licenciado de las gliciliclinas, análogos de las tetraciclinas descubiertos en 1993, con la particular propiedad de superar los principales mecanismos de resistencia bacteriana de sus antecesores, se convocó a un proceso de consenso de expertos. Dado el potencial de su uso en infecciones por microorganismos multirresistentes, es de vital importancia el poder evaluar su real eficacia, tanto en los estudios clínicos que llevaron a su licenciamiento como en los ensayos publicados posteriormente.

Para ello, el objetivo del consenso fue generar recomendaciones del uso de tigeciclina en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas. Se tuvo en cuenta como pregunta de investigación: ¿En pacientes adultos con infección intraabdominal complicada es mejor o igual el tratamiento con tigeciclina versus los comparadores antimicrobianos en curación clínica-microbiológica, eventos adversos y mortalidad?

Los desenlaces identificados fueron mortalidad, eventos adversos, curación clínica, y eficacia microbiológica.

Se realizó una planeación de la búsqueda sistemática, utilizando filtros para meta-análisis y revisiones sistemáticas, en Octubre de 2015, utilizando como términos de búsqueda: *Tigecycline [tiab]*, *tigecycline [Supplementary Concept]*, *Intra-abdominal Infections [MeSH]*, *Intraabdominal Infection*[tiab]*. La estrategia desarrollada en bases de datos como *Medline* a través de *Pubmed*, *Embase* y *Central por Cochrane library*, obtuvo estudios tipo metaanálisis, y de revisión sistemática, posteriormente se realizó la evaluación de la calidad de los estudios incluidos con la herramienta SIGN y se generaron las tablas de evidencia.

Se utilizó la información de los metaanálisis relacionada con los desenlaces para infección intraabdominal complicada específicamente; esto debido a que los estudios hacían un análisis global de la evidencia en varios escenarios como infección de piel y tejidos blandos, neumonía adquirida en comunidad, meticilino resistencia, y resistencia a vancomicina. Para aquellos desenlaces en los que no se encontró adecuadamente descrita la información en los metaanálisis, se revisaron los estudios primarios relacionados y se extrajo la evidencia, esta situación se presentó con el desenlace de eventos adversos.

Para la evaluación del nivel de evidencia se utilizó el sistema GRADE, el cual hace especial énfasis en la presentación explícita y transparente de todo el proceso. Se construyó una tabla de síntesis de los resultados; esta tabla permite presentar para las comparaciones de interés el resumen de los estudios y sus resultados, así como la confianza en los mismos (calidad de la evidencia)³⁻⁴.

Las recomendaciones fueron puntuadas por los participantes en el consenso utilizando el método Delphi modificado. Se presentó el informe de la síntesis de la evidencia, y una lista de posibles recomendaciones fue enviada a los miembros del panel, junto con instrucciones sobre la metodología para puntuarlas. El diligenciamiento se hizo individualmente, sin que los expertos mantuvieran ningún tipo de comunicación o intercambio de opiniones. Cada experto recibió una definición escrita del concepto de «apropiado». Apropiado en el contexto de este método significa que «el esperado beneficio excede las esperadas consecuencias negativas por un margen suficientemente amplio como para que merezca la pena realizar el procedimiento».

Cada participante puntuó en una escala de uno a nueve dependiendo de qué tan apropiado consideró la realización de la recomendación.

Una puntuación de uno significa que la recomendación es extremadamente inapropiada para esa indicación, un nueve significa que la recomendación es extremadamente apropiada, y una puntuación de cinco indica que los riesgos y beneficios son aproximadamente iguales.

En la segunda ronda del método Delphi, el moderador de la reunión señaló las áreas de desacuerdo o confusión para discusión. Una vez se llevó a cabo la discusión entre los expertos se puntuó de nuevo cada indicación de la lista definitiva de recomendaciones en las que no se llegó a consenso⁵.

Recomendación

En la reunión de consenso se obtuvo en la ronda final Delphi un “acuerdo fuerte”, y un “grado de indicación para la recomendación”, con una mediana de 9 y un IC 8.2-9.3:

“En pacientes adultos con infección intraabdominal complicada se considera que el uso de tigeciclina es equivalente a otras opciones terapéuticas antimicrobianas”.

Discusión de la evidencia

A través de la metodología previamente descrita, se seleccionaron los metaanálisis con mejor nivel de evidencia para ser analizados; todos ellos agrupan una serie de experimentos clínicos controlados para el manejo de la infección intraabdominal complicada, utilizando una dosis de carga de tigeciclina de 100 mg de forma endovenosa, seguida por 50 mg cada 12 horas (Tabla 1-2).

Recientemente, este antibiótico ha sido sometido a un serio escrutinio por la FDA (del inglés, *U.S. Food and Drug Administration*) a raíz de los resultados de varios metaanálisis que incluían únicamente experimentos clínicos controlados en entidades con uso aprobado de tigeciclina: infecciones de piel y tejidos blandos complicadas, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía adquirida en la comunidad⁶. En esta evaluación se evidenció un aumento del riesgo de mortalidad, con una diferencia de riesgo ajustado del 0.6% (IC = 0.1, 1.2)⁶ comparada con otros regímenes antibióticos, por lo cual la FDA emitió una advertencia a los profesionales de la salud sobre el uso de la tigeciclina tanto en las indicaciones aprobadas como las no aprobadas⁷.

Los metaanálisis disponibles en la literatura incluyen procesos infecciosos muy variados, con indicaciones aprobadas y no aprobadas para la tigeciclina, que incluyen no solo la infección intraabdominal complicada sino también la neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial, el pie diabético, las infecciones por *S. aureus* metilino resistente (MRSA), *Enterococcus* vancomicina-resistente y las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Este hecho puede significar unos resultados de difícil interpretación a pesar de que los metaanálisis demuestren homogeneidad estadística. Adicionalmente, el exceso de mortalidad que indujo a la advertencia de la FDA no ha sido relacionado en forma definitiva a la falta de eficacia de la tigeciclina⁷. Por tanto, se consideró prudente realizar una evaluación por subgrupos de la efectividad y seguridad de tigeciclina.

La definición de infección intraabdominal (IAA) complicada que ha sido utilizada para la inclusión de los pacientes en los ensayos que evalúan el manejo de la infección intraabdomi-

nal con tigeciclina, incluyen las siguientes condiciones: Absceso intraabdominal (incluye hígado y bazo) que se desarrolló en el post operatorio de un paciente después de recibir la terapia antimicrobiana estándar (es decir, al menos 48 horas, pero no más de 5 días de antibiótico), apendicitis complicada con perforación y/o un absceso periapendicular, diverticulitis perforada complicada por la formación de abscesos o contaminación fecal, colecistitis complicada con evidencia de perforación, gangrena o empiema, perforación de una úlcera gástrica o duodenal con síntomas que superan más de 24 horas, peritonitis purulenta o peritonitis asociada con la contaminación fecal y perforación del intestino delgado o grueso con absceso o contaminación fecal o perforación intestinal traumática con síntomas por un periodo mayor a las 12 horas antes de una operación.

A pesar de la gran variedad de patologías incluidas en esta definición, la mayoría cumple la definición de infección intraabdominal complicada establecida por la guía de la Sociedad de Infección en Cirugía y la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas, según la cual “La infección intraabdominal complicada se extiende más allá de la víscera de origen al espacio peritoneal y se asocia con la formación de absceso o peritonitis”⁸ y cuya gravedad clínica y pronóstico puede ser variable, como podría ser el caso de una apéndice únicamente con perforación. Estas diferencias en la gravedad de las infecciones y su pronóstico usualmente se reflejan en pacientes con puntuaciones de Apache relativamente bajas. Se reconoce que el control de la fuente de infección por el procedimiento quirúrgico es fundamental para el tratamiento de este tipo de infecciones y que, el papel del antimicrobiano es limitado. Este fenómeno es una variable que afecta el pronóstico independiente del o los antibióticos actualmente utilizados para el manejo de la infección intraabdominal, lo que podría limitar la aplicabilidad de los estudios incluidos.

Los desenlaces primarios y secundarios de interés en los experimentos clínicos controlados incluyen: mortalidad, éxito clínico, éxito microbiológico e incidencia de eventos adversos. El análisis de la información de los 5 metaanálisis, los cuales incluyeron, todos, 5 estudios clínicos aleatorizados con 2775 pacientes, y de ellos 1382 asignados al brazo de tigeciclina, no mostró inferioridad de este antibiótico frente a los comparadores en estos desenlaces (tabla 3).

Análisis de eficacia clínica

En la figura 1 se muestra el resumen de la evaluación de eficacia con criterios de curación clínica de tigeciclina y los antibióticos comparadores utilizados en los estudios clínicos en la indicación específica de infección intraabdominal complicada, ilustrando la no inferioridad de tigeciclina (RR= 0.92 IC95% 0,74 – 1.15). De manera similar, los metaanálisis de Shen y cols⁹ y otros autores¹⁰⁻¹², no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas que indicaran inferio-

Tabla 1. Resultados de la búsqueda de los estudios clínicos que evaluaron tigeciclina en Infección intraabdominal complicada de acuerdo a tipo estudio, población, tipo de comparación, resultados y nivel de evidencia. Se indican los estudios clínicos excluidos por baja calidad de la evidencia.

Referencia. Cita Abreviada	Tipo de Estudio	Población	Exposición-Comparación	Resultados	Conclusiones	Nivel de Evidencia
Fengcai, 2015	Metaanálisis	Se incluyeron quince ECAs con 7689 casos (3909 casos de tigeciclina y 3780 casos de medicamentos de comparación)	Tigeciclina vs. Imipenem/cilastatina o Tigeciclina vs. Ceftriaxona/metronidazol	El éxito del tratamiento clínico en la población evaluable por clínica (CE) de 5663 pacientes, muestra una tasa significativamente más baja de curación en el grupo de tigeciclina vs los medicamentos de comparación (OR = 0,83, IC del 95% = 0,73 a 0,96; p = 0,01). La eficacia en la respuesta microbiológica fue significativamente menor que la de los regímenes de comparación (OR = 0,81, IC del 95% = 0,72 a 0,92; p = 0,001). El éxito microbiológico en la población por intención de tratar modificada (m-MITT) de 2704 pacientes, no mostró diferencias significativas entre los grupos (OR = 0,91; IC del 95% = 0,74 a 1,11; p = 0,35). En las poblaciones microbiológicamente evaluables reportadas en doce estudios que incluyeron 2876 pacientes, el éxito del tratamiento microbiológico para la tigeciclina fue numéricamente inferior a la del grupo de comparación sin diferencia estadísticamente significativa (OR = 0,94; IC del 95% = 0,77 a 1,16; p = 0,56)	Incluido	++
Prasad, 2012	Meta-análisis, búsqueda realizada en abril de 2011, no refiere límites de tiempo	Diez estudios publicados y 3 no publicados cumplieron los criterios de inclusión (N = 7434). Los pacientes fueron ingresados a partir de noviembre de 2002 hasta febrero de 2009. Nueve estudios fueron doble ciego y 4 open label. Cinco ensayos estudiaron las infecciones intraabdominales.	Tigeciclina VS Imipenem/cilastatin 500 mg/500 mg q6h O Tigeciclina vs. Ceftriaxone 2 g daily and metronidazole 1-2 g daily in divided doses	Combinando los 13 estudios, 148 muertes se produjeron entre 3788 pacientes tratados con tigeciclina (4% de mortalidad), y 106 muertes ocurrieron entre 3646 pacientes tratados con antibióticos comparadores (mortalidad del 3%). No hubo heterogeneidad significativa entre estos estudios para la mortalidad (I ² = 0%; P = 0,99). Para el brazo de tigeciclina, la tasa de mortalidad general (cohorte mITT) se incrementó, en comparación con los antibióticos comparadores sin diferencias estadísticamente significativas (RD, 0,7%; 95% confianza intervalo [IC], 0,1 a 1,2; P = 0,01)	Incluido	++
Tasina, 2011	metaanálisis	Fueron incluidos 14 ensayos aleatorios con 7400 pacientes.		El éxito del tratamiento fue menor con tigeciclina que con los agentes antibióticos de control, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (odds ratio 0,87; IC del 95%: 0,74 a 1,02). Los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de tigeciclina que en los grupos de control (1,45, 1,11-1,88), siendo más frecuentes los episodios de emesis y náuseas. Todas las causas de la mortalidad fueron mayores en el grupo de tigeciclina que en los grupos de comparación, diferencia no estadísticamente significativa (1,28, 0,97-1,69).	Incluido	++

Yahav, 2011	Revisión sistemática y metaanálisis	Se incluyeron 15 ECAs con 7654 pacientes que compararon la tigeciclina versus cualquier otro tratamiento de antibióticos para el tratamiento de cualquier infección entre adultos o niños. El resultado primario fue a 30 días para la mortalidad general.	Tigeciclina VS Imipenem/cilastatin O Tigeciclina vs Ceftriaxone and metronidazole	La mortalidad global fue mayor con tigeciclina en comparación con otros regímenes, sin diferencias estadísticamente significativas [RR 1,29, 95% intervalo de confianza (IC) 1.02-1.64, sin heterogeneidad]. El fracaso clínico fue significativamente mayor con tigeciclina (RR 1,16; IC del 95% 1.6 a 1.27) no se encontraron tasas estadísticamente significativas más alta de fracaso microbiológico (RR 1.13, IC 95%: 0,99 a 1,30). El desarrollo de shock séptico fue significativamente más frecuente con tigeciclina (RR 7,01; IC del 95%: 1,27 a 38,66). Sobreinfecciones eran significativamente más comunes con tigeciclina (RR 2.61, IC 1.22–5.59), así como eventos adversos requirieron la interrupción (RR 1.31, IC 1.09–1.58).	Incluido	++
Cai, 2011	Revisión sistemática y metaanálisis	Búsqueda sistemática de la bibliografía en PubMed (hasta noviembre de 2010), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Library, Número 3, 2010) y EMBASE (1980 a noviembre de 2010), que incluyó 8 estudios.	Tigeciclina VS Imipenem/cilastatin O Tigeciclina vs Ceftriaxone and metronidazole	En comparación con el tratamiento con regímenes antibióticos empíricos, la monoterapia con tigeciclina se asoció con tasas de éxito similares (odds ratio [OR] 0,92, 95% intervalo de confianza [IC] 0,76-1,12, P 0,42; para la población modificada por intención de tratar, OR 0,86, IC 95% 0,74-1,01, P 0,06) y fue similar para las tasas de éxito del tratamiento microbiológico (para la población microbiológicamente evaluable [ME], OR 0,86, IC del 95% 0,69-1,07, P 0,19). La incidencia de eventos adversos en el grupo de tigeciclina fue significativamente mayor que en los otros grupos de terapia con un margen estadístico (para la población [MITT] por intención de tratar modificada, OR 1,33, IC 95%: 1,17 a 1,52; p <0,0001), especialmente en el sistema digestivo (población mITT OR 2,41; IC del 95%: 1,67 a 3,46; p <0,00001). No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad por cualquier causa y mortalidad relacionada por los medicamentos, aunque se encontró numéricamente mayor mortalidad en el grupo de tigeciclina.	Incluido	++
Keledis, 2008	Revisión sistemática	Veintiséis estudios microbiológicos y 10 clínicos fueron identificados.		Excluido. Actividad microbiológica y la efectividad clínica de tigeciclina para <i>Enterobacteriaceae</i> multirresistente (MDR), incluyendo resistentes a amplio espectro b-lactamasas debido a la expresión de espectro extendido b-lactamasas (ESBL), enzimas y carbapenemasas AmpC (incluyendo metalo- b-lactamasas).	Excluido	-
Fraise, 2006	Revisión	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido	-
Mathew, 2014	Búsqueda sistemática de la literatura	Cinco estudios y tres informes de casos (263 pacientes; 274 episodios). Un estudio era un ECA, dos eran estudios prospectivos de cohortes, dos eran estudios de cohortes retrospectivos y tres informes de casos.		Los estudios comparan los resultados clínicos entre los pacientes tratados con altas dosis de tigeciclina versus aquellos tratados con dosis más bajas. También los informes de casos y series de casos, así como los resúmenes no publicados presentados en congresos médicos también fueron elegibles. Excluido	Excluido	-

Eckmann, 2013	Análisis observacional	Datos individuales de cinco estudios observacionales europeos (julio de 2006 a octubre de 2011) fueron agrupados para análisis.		Eficacia de tigeciclina para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en la práctica clínica de la vida real de cinco estudios observacionales europeos. Excluido	Excluido	-
Guirao, 2013	Análisis observacional	cinco estudios observacionales europeos		Datos recogidos por los médicos en los hospitales de resultados de tratamiento en los pacientes que recibieron tigeciclina en cinco estudios no intervencionales, observacionales realizados en Europa entre julio de 2006 a octubre de 2011. 590 pacientes cIAI en tres estudios. Los eventos adversos graves más comunes fueron falla multiorgánica (10,0% en los pacientes con y IAIC) y sepsis 6,1%. La mortalidad se registró en 147/785 (18,7%) pacientes con IAIC. Las tasas de mortalidad fueron mayores en el grupo con una puntuación APACHE II de 0,15 en comparación con aquellos con una puntuación de ≤ 15 (23,8% frente al 16,0%).	Excluido.	-
Heinzman, 2013	Análisis observacional		cinco estudios observacionales europeos	Este análisis incluyó datos recogidos por los médicos en los hospitales de resultados de tratamiento en los pacientes que recibieron tigeciclina en cinco estudios no intervencionales, observacionales realizados en Europa entre julio de 2006 a octubre de 2011. Un total de 785 pacientes con IIAc fueron ingresados. Las tasas de respuesta clínica al final del tratamiento fueron 77,4% para todos los pacientes (567/733), 80,6% para los pacientes que recibieron tigeciclina en monoterapia (329/408), 75,2% de los pacientes con una infección nosocomial (354/471), 75,8% de los pacientes con una puntuación APACHE II 0.15 (250/330) y 54,2% (32/59) de los pacientes con una puntuación SOFA ≥ 7 .	Excluido.	-

ridad de tigeciclina en infecciones intraabdominales complicadas frente a los antibióticos comparadores (imipenem-cilastatina o ceftriaxona/metronidazol). Estos análisis de no inferioridad de tigeciclina en infecciones intraabdominales que contrastan con los resultados globales de los metaanálisis publicados, que evaluaron su uso en todas las indicaciones⁹⁻¹², parecen explicarse por el efecto negativo de dos estudios individuales con indicaciones no aprobadas por FDA, uno en neumonía adquirida hospitalariamente y otro en infecciones de pie diabético. En apoyo de esta afirmación, Cai y cols concluyen al analizar solo los estudios con indicaciones aprobadas por FDA (infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y neumonía adquirida en la comunidad), que la eficacia y seguridad de tigeciclina fue similar a los antibióticos comparadores¹³. Este mismo fenómeno fue reportado en el metaanálisis de Prasad y cols que al analizar las no curaciones, específicamente en las indicaciones aprobadas por FDA, no hubo inferioridad de tigeciclina (RD 1.6%, IC95% 0.7 – 3.8, $p=0.17$)¹². Se concluye, con lo anterior, que tigeciclina es

igualmente eficaz a otros antibióticos en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas.

Análisis de la curación microbiológica

En la figura 2 se presenta el resumen de los resultados de curación microbiológica en los estudios clínicos aleatorizados en infección intraabdominal complicada comparando tigeciclina con otros antibióticos, ilustrando la no inferioridad de tigeciclina (RR= 0,92 IC95% 0,71 – 1,20). Los metaanálisis de Shen y cols, Tasina y cols y Cai y cols, los únicos que evaluaron separadamente curación microbiológica, no reportaron tampoco diferencias estadísticamente significativas en este desenlace entre los estudios clínicos controlados en infección intraabdominal^{9,10,13}.

La evidencia disponible permite concluir, por lo tanto, que el uso de tigeciclina en infecciones intraabdominales complicadas, resulta en tasas de curación microbiológica equivalentes a los antibióticos comparadores.

Tabla 2. Descripción de metaanálisis incluidos en revisión.

Metaanálisis	Estudios incluidos	Pacientes	
		Tigeciclina	Comparador
Shen, 2015 ⁹	Qvist, 2012 ¹⁷	198	189
	Chen, 2010 ¹⁶	77	87
	Towfigh, 2010 ¹⁸	189	187
	Fomin, 2005 ¹⁵	344	346
	Oliva, 2005 ¹⁴	341	351
Prasad, 2012 ¹²	Qvist, 2012 ¹⁷	198	189
	Chen, 2010 ¹⁶	77	87
	Towfigh, 2010 ¹⁸	189	187
	Fomin, 2005 ¹⁵	344	346
	Oliva, 2005 ¹⁴	341	351
Cai, 2011 ¹³	Babinchak, 2005 ¹⁹	685	697
	Chen, 2010 ¹⁶	77	87
	Towfigh, 2010 ¹⁸	189	187
Tasina, 2011 ¹⁰	Qvist, 2012 ¹⁷	198	189
	Chen, 2010 ¹⁶	77	87
	Towfigh, 2010 ¹⁸	189	187
	Fomin, 2005 ¹⁵	344	346
	Oliva, 2005 ¹⁴	341	351
Yahav, 2011 ⁽¹¹⁾	Chen, 2010 ¹⁶	77	87
	Towfigh, 2010 ¹⁸	189	187
	Fomin, 2005 ¹⁵	344	346
	Oliva, 2005 ¹⁴	341	351
	Babinchak, 2005 ¹⁹	685	697

Análisis de Seguridad

En relación a la incidencia reportada de eventos adversos totales y serios, entre el uso de tigeciclina y comparadores en infección intraabdominal, se puede observar en la Figura 3 que no hubo diferencia estadísticamente significativa en los 5 ensayos clínicos aleatorizados publicados¹⁴⁻¹⁸ con un RR de los datos conjuntos de 1,04 (0,95 a 1,15) para todos los eventos adversos, reportados solo en 3 de los estudios^{15,16,18}, y de 1.18 (0,99 a 1,40) para los serios, los cuales fueron presentados en los 5 estudios. Se consideraron eventos adversos serios aquellos que amenazaran la vida, prolongaran una hospitalización existente, causaran una incapacidad o invalidez persistente o significativa, o el fallecimiento del paciente. Solo Chen y cols¹⁶ reportaron mayor incidencia de efectos adversos con tigeciclina en comparación con imipenem-cilastatina (80,4% vs 53,9%; $P < 0,001$ para efectos adversos con incidencia $> 3\%$), de origen principalmente gastrointestinal; sin embargo, solo un paciente en ambos grupos discontinuó el tratamiento por efectos adversos. No hubo tampoco diferencias en los otros estudios con respecto a las tasas de discontinuación del antibiótico debido a efectos adversos. En los estudios de Oliva y cols¹⁴, Chen y cols¹⁶ y Towfigh y cols¹⁸

pero no en Fomin y cols¹⁵, se reportan más efectos adversos de tipo gastrointestinal, principalmente náuseas y vómito, con el uso de tigeciclina, pero fueron considerados de intensidad leve a moderada y no resultaron en una tasa mayor de discontinuaciones del tratamiento. La figura 3 ilustra la revisión sistemática de la evidencia en relación a eventos adversos serios reportados en los estudios clínicos controlados. En los 5 metaanálisis publicados y seleccionados en esta revisión no se reportan análisis de eventos adversos separados por indicación o específicamente en los estudios de infección intraabdominal.

Se concluye que el uso de tigeciclina en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas es seguro y generalmente bien tolerado, con un perfil similar a otros tratamientos antibióticos.

Análisis de mortalidad

Los metaanálisis seleccionados para revisión no evidenciaron mayor mortalidad en los estudios específicos para infección intraabdominal complicada (tabla 3) al igual que la revisión sistemática de los estudios clínicos aleatorizados (Figura 4). Por otro lado, en el metaanálisis de Cai y cols, en los estudios con indicaciones aprobadas por FDA, los autores no observaron diferencia en la mortalidad relacionada con el uso de antibióticos ($p = 0,54$)¹⁸. Al respecto, en los estudios aleatorizados de tigeciclina en infección intraabdominal complicada, solo Oliva y cols¹⁴ reportaron 2 muertes posiblemente relacionadas al uso de tigeciclina, a diferencia de los otros 4 ensayos clínicos en los que ninguno de los investigadores reportó muertes relacionadas con el uso de tigeciclina¹⁵⁻¹⁸.

Se concluye que en infecciones intraabdominales complicadas, el uso de tigeciclina no representa un exceso de mortalidad en comparación a otros antibióticos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

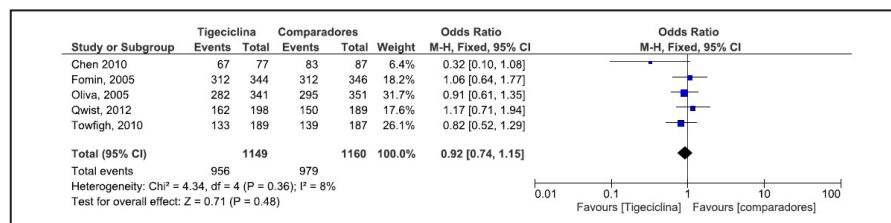
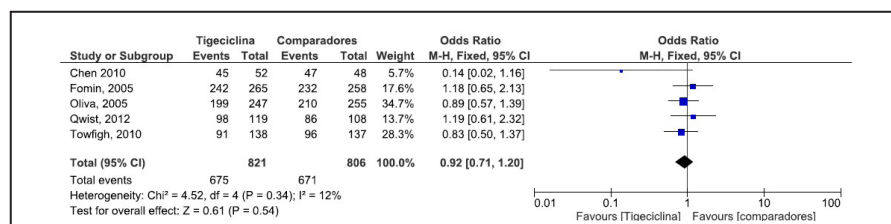
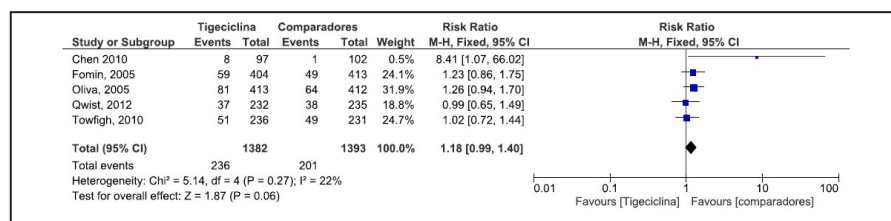
Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo fue financiado por Pfizer S.A.S. Sin embargo, los análisis y conclusiones fueron responsabilidad exclusiva de los autores, sin injerencia de Pfizer S.A.S.

Tabla 3. Comparación de la cura clínica, microbiológica, eventos adversos y mortalidad en infección intraabdominal entre tigeciclina y los antibióticos comparadores reportados en los estudios clínicos controlados.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tigeciclina	los comparadores antimicrobianos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cura clínica												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	956/1149 (83,2%)	979/1160 (84,4%)	RR 0,99 (0,95 a 1,02)	8 menos por 1000 (de 17 más a 42 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Cura microbiológica												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	675/821 (82,2%)	671/806 (83,3%)	RR 0,99 (0,94 a 1,03)	8 menos por 1000 (de 25 más a 50 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos Adversos												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	517/1254 (41,2%)	489/1235 (39,6%)	RR 1,04 (0,95 a 1,15)	16 más por 1000 (de 20 menos a 59 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Mortalidad												
5	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	40/1382 (2,9%)	27/1393 (1,9%)	RR 1,49 (0,92 a 2,42)	9 más por 1000 (de 2 menos a 28 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos Serios												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	236/1382 (17,1%)	201/1393 (14,4%)	RR 1,18 (0,99 a 1,40)	26 más por 1000 (de 1 menos a 58 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

**Figura 1.** Forest plot de la curación clínica en los pacientes clínicamente evaluables en los estudios clínicos controlados en infección intraabdominal complicada.**Figura 2.** Forest plot de la curación microbiológica en los pacientes clínicamente evaluables en los estudios clínicos controlados en infección intraabdominal complicada.**Figura 3.** Forest plot de los eventos adversos serios en los estudios clínicos controlados en infección intraabdominal complicada.

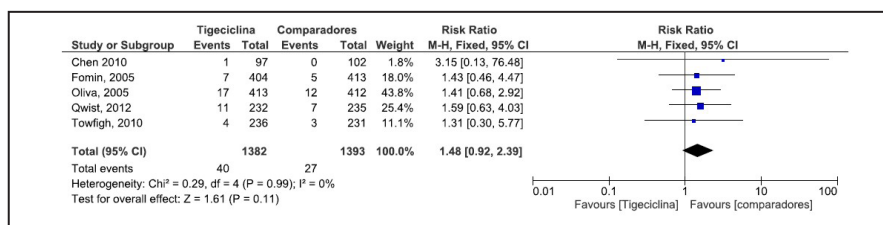


Figura 4. Forest plot de mortalidad en los estudios clínicos controlados en infección intraabdominal complicada.

Bibliografía

- De Rosa FG, Corcione S, Di Perri G, Scaglione F. Re-defining tigecycline therapy. *New Microbiol* 2015;38(2):121-36
- Barberán J, Salso S, Alhambra A. Tigecycline: 10 years of history and still in full force. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(2):61-78.
- Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines. 12. Preparing Summary of Findings tables---binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:158---72.
- Sanabria A, Rigaua D, Rotaache, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2015;47(9):48-55
- Gutiérrez GC, Pulido Álvarez AC, de la Hoz AM, Alviar KM, Muñoz Velandia OM, Guerrero Carvajal R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Bogotá DC: Fundación Santa Fe de Bogotá - Centro de Estudios e Investigación en Salud; 2014. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia_Metodologica_Actualizacion_Elaboracio%CC%81n_2014.pdf.
- FDA. Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. 2013. Available at <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm369580.htm>.
- Dixit D, Madduri RP, Sharma R. The role of tigecycline in the treatment of infections in light of the new black box warning. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;12(4):397-400.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):133-64.
- Shen F, Han Q, Xie D, Fang M, Zeng H, Deng Y. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of severe infectious diseases: an updated meta-analysis of RCTs. *Int J Infect Dis*. 2015;39:25-33.
- Tasina E, Haidch A, 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.
- Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Sep;66(9):1963-71.
- Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):1699-709.
- 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 Mar;55(3):1162-72
- Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis* 2005;19;5:88.
- Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, Barauskas G, Datsenko A, Dartois N, et al. Three Hundred Six Study Group. Int. Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *J Surg* 2005;3(1):35-47.
- 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;21;10:217.
- 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(2):102-9.
- 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;16(8):1274-81.
- Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis*. 2005;4 (S5):S354-67