

Gloria Torres¹
Miriam Paredes¹
Alicia Hernández²
Cristina García¹
Francisco Sánchez Bueno¹
Manuel Canteras³
Pascual Parrilla¹
Joaquín Gómez²

Estudio de una cohorte de pacientes tratados con tigeciclina por infección intraabdominal tras cirugía abdominal compleja: epidemiología y factores pronósticos

¹Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina Universidad de Murcia. IMIB Arrixaca.

²Servicio de Medicina Interna-Infecciosas del HCUVA. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina Universidad de Murcia. IMIB Arrixaca

³Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina Universidad de Murcia.

RESUMEN

Objetivos. Estudiar la epidemiología de la infección intra-abdominal postquirúrgica, la efectividad de tigeciclina y los factores asociados a la mortalidad.

Paciente y métodos. Estudio prospectivo de los pacientes con infección intraabdominal postquirúrgica con documentación microbiológica y tratados con tigeciclina.

Resultados. Se estudiaron 103 pacientes, de los que sólo fueron evaluados 61 que cumplían todos los criterios de selección y que recibieron tratamiento con tigeciclina sola o en combinación. La edad media de los pacientes fue de 67 años con predominio de hombres (72%), el índice de Charlson ≥ 3 estaba presente en el 65,5% de los casos, siendo la diabetes y la neoplasia de colon las enfermedades más frecuentes. La cirugía neoplásica fue la más realizada (n=44, 72%), constando en 43 (69%) casos el uso previo de antibióticos. El índice de Pitt ≥ 3 fue del 69%, aislándose como microorganismos más frecuentes *Escherichia coli* (38%), *Enterococcus* spp. (34%) con predominio de *Enterococcus faecium*, y *Klebsiella pneumoniae* más *Enterobacter cloacae* en 28%. Todos los pacientes recibieron tigeciclina, sola en 17 (28%) casos o en combinación 44 (72%), fundamentalmente con meropenem 25 (57%) o amikacina 19 (43%). De los 61 pacientes, 11 (18%) fallecieron, habiendo precisado todos ellos cirugía neoplásica ampliada y con aislamientos de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. En el análisis univariado se identificaron como factores pronósticos asociados significativamente con mayor mortalidad el índice de Charlson >3 , pH venoso $<7,30$ y leucocitosis >20.000 cells/mm³.

Conclusiones. Dado que se trata de una cohorte de pa-

cientes tratados con tigeciclina, el aislamiento de *E. faecium* era muy frecuente. Tigeciclina, en monoterapia o en combinación, se asoció a una tasa de curación del 82%, constituyendo probablemente, una alternativa de gran interés en el tratamiento empírico de estas infecciones graves.

Palabras clave: tigeciclina, infección intraabdominal postquirúrgica, *Enterococcus faecium*, enterobacterias, BLEE.

Epidemiology and risk factors of patients with intra-abdominal postsurgical infection treated with tigecycline: a cohort study

ABSTRACT

Objectives. To study a cohort of patients with intra-abdominal postsurgical infection treated with tigecycline to analyze its effectiveness and mortality related factors.

Patients and methods. Prospective study of patients with intra-abdominal postsurgical infection with microbiological isolation and treated with tigecycline.

Results. Out of 103 patients only 61 full fit inclusion criteria. Mean age was 67 year-old and 72% were male. Charlson score was ≥ 3 in 65.5%, being diabetes and colon cancer the most prevalent diseases. Cancer surgery was the most frequent procedure (n=44, 72%) and previous antibiotic administration was present in 43 cases (69%). Pitt score was ≥ 3 in 69% and most prevalent bacteria were *Escherichia coli* (38%), *Enterococcus* spp. (34%; mainly *Enterococcus faecium*) and *Klebsiella pneumoniae* together with *Enterobacter cloacae* (28%). Tigecycline was prescribed alone (17; 28%) or in combination with other antibiotics (44; 72%), mainly meropenem (25; 57%) or amikacin (19, 43%). 11 patients died (18%), all of which suffered extended cancer surgery and isolation of extended-spectrum betalactamase producing Enterobacteriaceae. Factors statistically associated to death in univariate analysis were Charlson score >3 , pH <7.3 and leucocyte count >20.000 cells/mm³.

Correspondencia:

Joaquín Gómez

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas del HCUVA. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina Universidad de Murcia. IMIB Arrixaca

Conclusions. As being a cohort of patients treated with tigecycline, *E. faecium* isolation was very frequent. Non-fatal evolution was achieved in 82% cases, being tigecycline a potentially good option in the empiric treatment of very severe infections.

Keywords: tigecycline, intraabdominal postsurgical infection, *Enterococcus faecium*, enterobacteriae, ESBL.

INTRODUCCIÓN

La infección intraabdominal constituye la principal complicación de la cirugía abdominal de alto riesgo. Durante muchos años las enterobacterias han sido los agentes etiológicos más frecuentes. Sin embargo en los últimos años, en algunos estudios se han encontrado cambios en la flora patógena, con una mayor presencia de *Enterococcus* spp y especialmente de *Enterococcus faecium*, microorganismo que suele ser resistente a los antibióticos más usados empíricamente en estos procesos¹⁻³. Esta situación puede estar en relación con la inclusión, en las series, de pacientes sometidos a cirugía neoplásica muy invasiva, a la mayor frecuencia de drenajes percutáneos postquirúrgicos y al aumento en el uso de antibióticos de amplio espectro. Estos hechos pueden hacer necesario el uso de antibióticos con actividad frente a enterococos. Los glicopeptidos, lipopeptidos y oxazolidinonas muestran buena actividad *in vitro*. Tigeciclina es un agente bacteriostático que muestra buena actividad *in vitro* frente a *E. faecium* y enterobacterias, incluidas las productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), correlacionándose *in vivo* con una eficacia clínica⁴ y mortalidad⁵ semejante a la obtenida con otros antibióticos en el tratamiento de estas infecciones graves.

Hemos realizado un estudio prospectivo con objeto de valorar las características epidemiológicas de una cohorte de pacientes con infección intraabdominal postquirúrgica y tratados con tigeciclina; se han analizado también los factores pronóstico asociados con mortalidad en esta cohorte de enfermos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con infección intraabdominal postquirúrgica con documentación microbiológica y que recibieron tratamiento con tigeciclina en monoterapia o en tratamiento combinado. El estudio se realizó en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia entre octubre de 2013 y octubre de 2015. La elección de tigeciclina se fundamentó en los cambios epidemiológicos de las infecciones intraabdominales graves acontecidos en nuestro hospital, con un incremento de *E. faecium* y enterobacterias productoras de BLEE.

Estudio del paciente. Se recogieron datos referentes a las variables epidemiológicas, clínicas, evolutivas y de tratamiento, según un protocolo preestablecido en este tipo de infecciones. La comorbilidad de los pacientes fue valorada por el índice de Charlson⁶ y para la gravedad clínica inicial se usaron los crite-

rios de Winston⁷ y el índice de Pitt⁸. La toma de antibióticos previos se definió como su administración en las seis semanas anteriores al episodio infeccioso. La cirugía biliar complicada se definió como la neoplásica y la que precisó apertura de las vías biliares. La cirugía de colon incluía las neoplasias de colon y perforaciones por diversas causas. La infección intraabdominal grave (IAG) fue aquella que incluía afectación del estado general, fiebre >38°C, dolor abdominal, supuración de la herida quirúrgica, alteraciones de la fórmula leucocitaria, elevación de biomarcadores PCR (proteína C reactiva), PCT (procalcitonina) o pH venoso <7,35, junto con hallazgos radiológicos de colecciones intraabdominales o peritonitis y cultivos microbiológicos positivos⁹. Las complicaciones como el shock, el distrés y la insuficiencia renal se definieron de acuerdo con los criterios previamente establecidos¹⁰.

Todos los pacientes fueron valorados a diario de forma conjunta por el especialista en enfermedades infecciosas y el cirujano responsable hasta el final de su hospitalización y posteriormente a las 4-6 semanas tras el alta.

La curación se definió como la remisión clínica del proceso infeccioso y la erradicación microbiológica como la negativización de las muestras cuyo cultivo había sido positivo (siempre y cuando fuese posible obtener muestras para cultivo de control) y la recidiva como la aparición de nuevo de signos de infección intraabdominal con o sin confirmación microbiológica. El *exitus vitae* se consideró como relacionado cuando el paciente fallecía durante el episodio de infección activa (y mientras recibía tratamiento antibiótico a tal efecto) y no relacionado cuando se producía fuera del episodio agudo y asociado al pronóstico de su enfermedad de base o a otra enfermedad.

Estudio de la infección. En todos los pacientes se realizaron 2 hemocultivos, un urocultivo y 3 cultivos del exudado de herida quirúrgica. Las muestras de líquido biliar, ascítico y peritoneal se tomaron inicialmente dentro del acto quirúrgico y posteriormente a través de los drenajes externos o percutáneos. De igual forma se realizaron estudios analíticos que incluyeron hemograma, bioquímica, pH venoso, PCR y PCT, así como estudios radiológicos (ecografía y TAC abdominal con contraste). Los valores de estas pruebas complementarias de laboratorio se registraron en el momento del inicio del tratamiento antibiótico y durante su evolución de forma periódica cada semana.

En todos los pacientes se tomaron muestras para cultivo microbiológico de control semanal, a partir del material obtenido de los drenajes quirúrgicos, siempre y cuando estos siguiesen siendo productivos.

Tratamiento. Todos los pacientes evaluados recibieron tratamiento intravenoso con tigeciclina a dosis de 100 mg/12 h el primer día y posteriormente 50 mg/12 h durante 14 días. Se asociaron meropenem o amikacina según la gravedad clínica y/o presencia de bacilos gramnegativos resistentes por producción de BLEE. Meropenem se utilizó a dosis de 1g/6 h y amikacina a dosis de 1g/24 h. En los casos con elevada actividad inflamatoria (PCR>10 mg/dL) se añadió al tratamiento 6-metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día hasta remisión clínica y normalización de PCR.

Análisis estadístico. Las variables cualitativas se analizaron mediante tablas de contingencia con el Test de Pearson y las cuantitativas mediante el test de Student. No se realizó estudio multivariado de los factores asociados a mortalidad, por el número de pacientes limitado y baja tasa de mortalidad.

RESULTADOS

Se incluyeron 103 pacientes, pero sólo se han evaluado 61 casos por falta de documentación microbiológica en los demás. De ellos 44 (72%) eran hombres y la edad media era de 67 años (48-87). El índice de comorbilidad de Charlson era ≥ 3 en 40 (65,5%) casos, siendo la *diabetes mellitus* y la neoplasia de colon las enfermedades de base más frecuentes. La gravedad clínica inicial mostro un índice de Pitt ≥ 3 en 42 casos (68,6%).

El tipo de cirugía más frecuente fue la de proceso neoplásico en 44 (72,13%) casos y la biliar en 17 (27,8%). Cuarenta y tres (70,4%) pacientes habían recibido antibióticos previamente, fundamentalmente piperacilina/tazobactam (n=27), seguidos de ciprofloxacino, amoxicilina/clavulánico y meropenem en 7, 6 y 3 casos, respectivamente. Cuarenta y nueve (80%) casos precisaron drenaje quirúrgico percutáneo por presentar abscesos intraabdominales. Todos los cultivos fueron polimicrobianos, integrados por orden de frecuencia por *Escherichia coli* (n= 23; 37,7%), *Enterococcus* spp (n= 21; 34,4%), *E. faecium* (n= 17) *E. faecalis* (n= 4), estafilococo coagulasa negativa (n= 4) y *Klebsiella* spp. más *Enterobacter* spp. en 17 (27,8%) casos. Del total de aislamientos de bacilos gramnegativos (n= 40), 14 (35%) eran productores de BLEE. Cuarenta y un pacientes (67%) desarrollaron algún tipo de complicaciones: abscesos (n=18), peritonitis (n=13) y otras (hematomas, hemorragias) (n=10). En cuanto a las pruebas complementarias, 45 (73,7%) pacientes presentaban leucocitosis $>12.000/\text{mm}^3$, 42 (68,8%) tenían una PCR $> 10 \text{ mg/dL}$, 18 (29,5%) mostraron un pH venoso $<7,30$ y 26 (42,6%) presentaban una PCT superior a 1,5 mg/dL. Todos los pacientes recibieron tigeciclina bien en monoterapia (n=17; 27,8%) o en combinación (n=44; 72,2%) con meropenem en 25 enfermos y con amikacina en 19.

La erradicación microbiológica se logró en el 100% de los 21 casos con aislamiento de *E. faecium* (n=17) o *E. faecalis* (n=4). De los 23 pacientes con *E. coli*, los 15 no productores de BLEE mostraron erradicación, pero la infección persistió en los 8 casos con *E. coli* productores de BLEE. En los 17 enfermos con aislamiento de *Klebsiella-Enterobacter*, la erradicación se produjo en los 11 que no eran productores de BLEE y persistencia en los 6 casos BLEE positivos. Todos estos datos y algunos otros quedan reflejados en la tabla 1.

De los 61 pacientes, 50 (82%) evolucionaron hacia la curación y 11 (18%) fallecieron. Todas las muertes ocurrieron en pacientes con neoplasias con cirugía ampliada y de ellos 7 se asociaron con infección por *K. pneumoniae* BLEE positiva (n= 4) y *E. coli* con BLEE (n= 3) que estaban en tratamiento con tigeciclina y amikacina. En el análisis bivariado se asociaron significativamente al fallecimiento del paciente un índice de Charlson >6 ($p<0,031$), un pH venoso $<7,30$ ($p<0,011$) y la

leucocitosis $>20.000 \text{ cel}/\text{mm}^3$ ($p<0,006$). El tipo de tratamiento recibido (tigeciclina en monoterapia o en combinación con amikacina o meropenem) no se asoció a mayor o menor riesgo de fallecimiento.

DISCUSIÓN

En la cohorte de pacientes estudiada con infección intraabdominal postquirúrgica y que recibieron tratamiento con tigeciclina se registró una mortalidad del 18% y en el análisis bivariado se encontraron como factores pronóstico asociados significativamente con la misma, un índice de Charlson >3 , un pH venoso $< 7,30$ y una leucocitosis $> 20.000 \text{ cel}/\text{mm}^3$. Estos factores son semejantes a los descritos por Hughes et al¹¹. A diferencia de otros estudios, señalados por Reinart et al¹², no hemos encontrado asociación de la mortalidad con el nivel de la PCR o PCT, aunque quizá esto pueda estar artefactado por el pequeño tamaño de la muestra.

La mortalidad de los pacientes con infección intraabdominal oscila entre 10% y 60% según la gravedad clínica, pronóstico de la enfermedad de base, tipo de adquisición de la infección, tipo de cirugía, presencia de microorganismos resistentes y tratamiento empírico (adecuado o no)¹³. En nuestra serie, que incluye pacientes con neoplasias digestivas, cirugía altamente invasiva (biliar, neoplasia de páncreas) y con 35% de bacilos gramnegativos productores de BLEE, la mortalidad del 18% es semejante a la referida por otros autores¹⁴.

El tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado en las infecciones intraabdominales postquirúrgicas oscila entre el 6% y 22%¹⁵⁻¹⁷, influyendo de forma negativa en el pronóstico de los pacientes al asociarse a un incremento de la mortalidad, a un mayor número de reintervenciones, reingresos y estancias hospitalarias más prolongadas¹⁵⁻¹⁹. En nuestro análisis no se ha podido establecer una relación del tipo tratamiento con la mortalidad ya que todos los pacientes han recibido tigeciclina. En esta cohorte de pacientes, la alta prevalencia de aislamientos de *Enterococcus* spp., con predominio de *E. faecium*, y de *E. coli* nos permitió introducir tigeciclina en el tratamiento empírico de estos pacientes⁴ asociada a meropenem o amikacina.

El poder erradicador de tigeciclina frente a *E. faecium* fue del 100% en las muestras de los pacientes incluidos en el estudio, lo que puede estar relacionado con las elevadas concentraciones que alcanza en fluidos peritoneales, líquido biliar y pancreático^{20,21}. Sin embargo, en nuestra serie su actividad en infecciones por enterobacterias fue limitada, pues hubo persistencia clínica y microbiológica con cultivos positivos de bacilos gramnegativos productores de BLEE, de forma similar a como se ha encontrado en otros estudios^{22,23}. Así, *E. coli* BLEE persistió en 8 muestras (34,7%) y se erradicó en 15 casos en los que no era productor de BLEE. Y como vemos en la tabla 1, algo similar ocurre con el grupo *Klebsiella-Enterobacter* productores de BLEE, con persistencia en 6 (35,2%) de 17 casos globales.

Los resultados de mortalidad en nuestra serie son similares a los de Eckman et al.²³, que estudiaron 785 pacientes con infección intraabdominal causada en su gran mayoría por *E.*

Tabla 1	Características de los pacientes evaluados	
Características	N = 61	n (%)
Sexo (hombre/mujer)	44/17	
Edad >65 años	37 (60,0)	
Índice de Charlson >3	40 (65,5)	
Comorbilidad		
Neoplasia de colon	19 (31,0)	
Diabetes	15 (24,5)	
HTA-Cardiopatía	8 (13,0)	
EPOC	11 (18,0)	
Hepatopatía, insuficiencia renal crónica	9 (14,7)	
Antibióticos previos (sí)	43 (70,4)	
Piperacilina-tazobactam	27 (44)	
Ciprofloxacino	7 (11,4)	
Amoxicilina-clavulánico	6 (9,8)	
Meropenem	3 (5,0)	
Cirugía realizada		
Neoplasia de páncreas	22 (36,0)	
Metástasis hepáticas	7 (11,4)	
Neoplasia de colon	9 (14,7)	
Cirugía biliar complicada	17 (28,0)	
Diverticulis complicadas, roturas bazo	6 (9,8)	
Microorganismos		
Flora polimicrobiana	61 (100,0)	
<i>Escherichia coli</i>	23 (37,7)	
<i>Enterococcus</i> spp.	21 (34,4)	
* <i>E. faecium</i>	17 (28,0)	
* <i>E. faecalis</i>	4 (6,5)	
<i>Klebsiella</i> spp.+ <i>Enterobacter</i> spp.	17 (28,0)	
Cultivos positivos (origen de la muestra)		
Drenaje percutáneo	29 (47,5)	
Líquido biliar	9 (14,7)	
Hemocultivo	8 (13,0)	
Herida	5 (8,0)	
Índice de Pitt ≥ 3	42 (68,6)	
Complicaciones	41 (67,0)	
Abscesos intraabdominales	18 (29,5)	
Peritonitis	13 (21,0)	
Otros (hemorragias, insuficiencia renal y hepática)	10 (16,3)	

Tabla 1	Características de los pacientes evaluados (cont.)	
Características	N = 61	n (%)
Leucocitos >12000/mm ³	45 (73,7)	
PCR >10 mg/dL	42 (68,8)	
pH venoso <7,30	18 (29,5)	
Procalcitonina >1,5 mg/dL	26 (42,6)	
Tratamiento		
Tigeciclina en monoterapia	17 (28,0)	
Tigeciclina en combinación	44 (72,0)	
• Tigeciclina + meropenem	25 (41,0)	
• Tigeciclina + amikacina	19 (31,0)	
Evolución clínica		
Curación	50 (82,0)	
<i>Exitus vitae</i>	11 (18,0)	
Persistencias microbiológicas	14 (23,3)	
<i>E. coli</i> con BLEE	8	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> con BLEE	6	

coli (41,8%) y *E. faecium* (40%) y siendo casi en el 50% de tipo polimicrobiano. En nuestra cohorte los pacientes recibieron tigeciclina en monoterapia o en combinación y el porcentaje de curación fue del 82%. Otros autores que utilizaron tigeciclina con un grupo control de ceftriaxona y metronidazol^{24,25} o con imipenem²⁶ mostraron datos similares.

En esta cohorte no hemos valorado los efectos secundarios del uso de tigeciclina, pero otros autores si vieron una mayor frecuencia de los mismos en los pacientes tratados con tigeciclina (21%) que en los tratados con imipenem (12,4%)²⁶.

Por otra parte, aunque Stein GE et al.²⁷ encontraron una influencia negativa de tigeciclina en la mortalidad, asociada fundamentalmente con neumonías nosocomiales, posteriormente Mateo Bassetti⁵ en una cohorte de pacientes con infecciones intraabdominales, observó que el índice de curación era similar entre el grupo de tigeciclina 86,4% y el comparador (76,6%), no encontrando asociación significativa entre el uso de tigeciclina y mortalidad (42/1382 en el grupo de tigeciclina y 31/1393 en el comparador). Solomkin J et al.²⁸ en un estudio reciente, tampoco encontraron diferencias de mortalidad entre el grupo tratado con tigeciclina y el comparador.

Las limitaciones de nuestro estudio residen en que se trata de un estudio abierto, de casuística pequeña y con ausencia de información sobre algunas variables, además de que carece de grupo comparador; tampoco se han evaluados los efectos secundarios del tratamiento antibiótico. No obstante, consideramos que nuestros resultados en una cohorte prospectiva limitada pero de pacientes con alta gravedad (>60% de los casos), permiten señalar que el uso de tigeciclina sola o combinada,

especialmente con meropenem, ofrece una alternativa de gran interés por su eficacia en la infección intraabdominal postquirúrgica polimicrobiana.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal médico y de enfermería del Servicio de Cirugía General y Digestiva, así como al Servicio de Microbiología del HCUVA, por su gran colaboración en la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Shirah GR, O'Neill PJ. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am* 2014; 94:1319-33.
- Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive date of the CIAOW study. *World J Emerg Surg* 2014; 9:9-37.
- Skrupky LP, Tellor BR, Mazuzski JE. Current strategies for the treatment of complicated intraabdominal infections. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14:1933-47.
- Doan TL, Fung HB, Mehta D, Riska PF. Tigecycline: a glycycline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006; 28:1079-86.
- Bassetti M, McGovern PC, Wenish CH, Meyer RD, Yasn JL, Wible M et al. Clinical response and mortality in tigecycline complicated intra-abdominal infection and complicated skin and soft-tissue infection trials. *Intern J Antimicrob Agents* 2015; 46:346-50.
- Charlson ME, Pompei P, Alex KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-83.
- Winston DJ, Murphy W, Young LS, Hewitt WL. Piperacillin therapy for serious bacterial infections. *Am J Med* 1980; 69:255-61.
- Paterson DL, Ko WCH, Gottberg AV, Mohopatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. International Prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Implications of extended-Spectrum β -lactamase production in Nosocomial Infections. *Ann Intern Med* 2004; 140:26-32.
- Jacobs ER, Bone RC. Clinical Indicators in Sepsis and septic adults' respiratory distress syndrome. *Med Clin of North Am* 1986; 70:921-32.
- Lee YR, McMahan D, McCalli C, Perry GK. Complicated intra-abdominal infections: The old antimicrobials and the new players. *Drugs* 2015; 75:2097-117.
- Hughes MJ, Harrison E, Paterson-Brown S. Post-operative antibiotics after appendectomy and post-operative abscess development: A retrospective analysis. *Surgical Infections* 2013; 14:56-61.
- Reinhart K, Bauer M, Riedermann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: Molecular diagnostic and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:609-33.
- Gómez J, Alcaraz PO, Nuñez ML, García Muñoz PA. Perspectivas terapéuticas de las infecciones intraabdominales: papel y significación del imipenem. En (García Rodríguez JA Ed) Imipenem e Infección Nosocomial. Experiencia de siete años. MSD. Madrid 1994.113-130.
- Adis Editors. The empirical choice of antibacterial agents in intra-abdominal infections requires consideration of a variety of factors. *Drugs Ther Perspect* 2012; 29:9:13-16.
- Tellado JMN, Sen SS, Caloto MT, Kumar RN, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parénteral antibiotic therapy among patients with community-acquired intra-abdominal infection in Spain. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:947-55.
- Bare M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJG. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy of clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Intern J Technology Assessment in Health Care* 2006; 22:242-48.
- Edelsberg J, Bwrgler A, Schell S, Mallick R, Kuznik A, Oster G. Economic consequences of failure of initial antibiotic therapy in hospitalized adults with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect* 2008; 9:335-47.
- Aziz J, Mir MA. Clinical and economic impact of appropriate empirical antibiotic therapy in complicated intra-abdominal infections: A retrospective study. *Curr Med Res Pract* 2015; 5:262-69.
- Eckmann C, Shekarriz H. Antimicrobial management of complicated intra-abdominal infections caused by resistant bacteria. *Eur Infect Dis* 2012; 6:22-7.
- Scheetz MH, Reddy P, Nicolau DP, Noskin GA, Postelnick MJ, Stosor V, et al. Peritoneal fluid penetration of tigecycline. *Ann Pharmacother* 2006; 40:20:64-7
- Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1221-29.
- Bodmann KE, Heizmann WR, Von Eiff C, Petrik C, Loschmann PA, Eckman C. Therapy of 1,025 severely ill patients with complicated infections in a German multicenter study: safety profile and efficacy of tigecycline in different treatment modalities. *Chemotherapy* 2012; 58:282-94.
- Eckmann C, Montravers P, Bassetti M, Bodmann KF, Heizmann WR, Sanchez García , Guirao X et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (Suppl,-2):ii25-ii35.
- Towfigh S, Pasternak J, Pirier A, Leister H, Babinchat T. A multicenter, open-label, reandomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intra-abdominal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1274-81.
- 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 randomized, controlled trial. *Surg Infect (Larchmt)* 2012; 13:102-9.
- Chen Z, Wu J, Zhang Y, Wei J, Leng X, Bi J, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy vs. Imipenem/cilastatin in Chinese patients with complicated intra-abdominal infections: a randomized

controlled trial. *BMC Infect Dis* 2010; 10:217-25.

27. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75:331-6.
28. Solomkin J, Mullin CD, Quintana D, Eckman C, Shelbaya A, Ernst FR, et al. Evaluation of tigecycline efficacy and post-discharge outcomes in a clinical practice population with complicated intra-abdominal infection: A propensity score-matched analysis. *Surg Infect (Larchmt)* 2016; 17:402-11.