

F. Álvarez Lerma¹,
L. Blanco¹,
J.A. Rodríguez¹,
S. Grau²,
D. Conde-Estévez²,
S. Luque²

Diferencias en el uso de tigeciclina entre pacientes críticos y no críticos

¹Francisco Álvarez Lerma, Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona

¹Luisa Blanco, Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona

¹José Antonio Rodríguez, Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona

²Santiago Grau Cerrato, Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona

²David Conde-Estévez, Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona

²Sonia Luque, Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona

RESUMEN

Tigeciclina es un nuevo antibiótico de amplio espectro que se utiliza predominantemente para el tratamiento de infecciones graves tanto en pacientes críticos, ingresados en UCI, como en pacientes menos graves.

Objetivo. Analizar las diferencias en la utilización de tigeciclina dependiendo de la ubicación de los pacientes en UCI o fuera de UCI.

Material y método. Estudio observacional, retrospectivo, de cohortes en el que se define como caso los pacientes que han utilizado una o más dosis de tigeciclina a lo largo de los 18 primeros meses de su aprobación en un hospital general. Se comparan las características de los pacientes, indicaciones, formas de empleo del antibiótico, respuesta clínica, tolerabilidad y evolución de los pacientes dependiendo de su ingreso en UCI cuando utilizaron tigeciclina. Los datos se presentan de forma descriptiva y mediante la comparación de variables entre las dos cohortes.

Resultados. Se han incluido 103 pacientes de los que 34 (33,0%) recibieron tigeciclina durante su estancia en UCI. Los pacientes ingresados en UCI tuvieron mayor SAPS II al ingreso en el hospital ($39,0 \pm 11,8$ vs. $26,3 \pm 8,0$; $p < 0,001$) y al inicio del tratamiento con tigeciclina ($42,2 \pm 12,6$ vs. $25,6 \pm 8,2$; $p = 0,001$), utilizaron antibióticos de forma previa durante más días ($21,4 \pm 30,6$ vs. $13,6 \pm 30,5$; $p < 0,012$) y más antibióticos de forma concomitante (85,3% vs. 47,8%; $p < 0,001$), presentaron mayor selección de flora emergente (41,2% vs. 15,9%; $p = 0,005$), en especial *P. aeruginosa* (20,6% vs. 2,9%; $p = 0,006$), mayor fracaso clínico (58,8% vs. 21,7%; $p < 0,001$) y se asociaron con mayor estancia hospitalaria ($51,2 \pm 39,4$ vs. $28,7 \pm 26,3$ días; $p < 0,001$) y mayor mortalidad cruda (50,0% vs. 14,5%; $p < 0,001$) y atribuida a la infección (20,6% vs. 7,2%; $p = 0,047$).

Conclusiones. El paciente que recibe tigeciclina en UCI presenta un mayor nivel de gravedad y una peor evolución clínica que los que se encuentran fuera de esta unidad. Es necesario optimizar las indicaciones de tigeciclina en UCI para mejorar sus resultados clínicos

Palabras clave: Tigeciclina, UCI, Paciente crítico, Eficacia, Tolerabilidad.

Differences in the use of tigecycline between ICU patients and non-ICU patients

ABSTRACT

Background. Tigecycline is a new broad spectrum antibiotic that is predominantly used for the treatment of severe infections both in critically ill patients admitted to the ICU and in non-ICU patients with less severe clinical conditions.

Objective. To assess differences in the use of tigecycline between ICU patients and non-ICU patients treated with this antibiotics.

Materials and methods. Retrospective, cohort, observational study in which cases were defined as patients who received one or more doses of tigecycline over the first 18 months after approval of the drug in a general hospital. Clinical characteristics, indications, route of administration, clinical response, tolerability and outcome were recorded in the groups of ICU and non-ICU patients. Descriptive data and results of the comparison of both cohorts are presented.

Results. A total of 103 were included in the study, 34 (33%) of which received tigecycline during their stay in the ICU. ICU patients compared to non-ICU patients had a higher SAPS II score on admission (39.0 ± 11.8 vs 26.3 ± 8.0 , $p < 0.001$) and at the time of starting tigecycline treatment (42.2 ± 12.6 vs 25.6 ± 8.2 , $p < 0.001$), were treated with antibiotics for more days (21.4 ± 30.6 vs 13.6 ± 30.5 days, $p < 0.012$) and received a greater number of antibiotic agents concomitantly (85.3% vs 47.8%,

Correspondencia:
Francisco Álvarez Lerma
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital del Mar
Paseo Marítimo, 25-29
08003, Barcelona (Spain)

Telefono: 00 34 93 248 3125
FAX: 00 34 93 248 3254
Email: Falvarez@imas.imim.es

$p < 0.001$), presented a higher selection of emerging bacterial flora (41.2% vs 15.9%, $p = 0.005$), particularly *Pseudomonas aeruginosa* (20.6% vs 2.9%, $p = 0.006$), higher rate of clinical failure (58.8% vs 21.7%, $p < 0.001$), longer hospitalization (51.2 ± 39.4 vs 28.7 ± 26.3 days, $p < 0.001$) and higher overall mortality rate (50% vs 14.5%, $p < 0.001$) and infection-attributed mortality (20.6% vs 7.2%, $p = 0.047$).

Conclusions. The patient that receives tigecycline in the ICU has a higher severity level and worse clinical outcome than the non-ICU patient treated with this antibiotic. It is necessary to optimize the indications of tigecycline in the ICU to improve the clinical results.

Key words: Tigecycline, ICU, critically ill patient, efficacy, tolerability.

INTRODUCCIÓN

Tigeciclina es el primero de una nueva clase de antibióticos de la familia de las tetraciclinas llamada gliciliclinas, que posee un amplio espectro de acción el cual incluye bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias y microorganismos atípicos. Así mismo, es activa frente a un gran número de patógenos multirresistentes incluido el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP), *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (VRE), así como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o *Acinetobacter* spp. productores de carbapenemasas. Su actividad *in vitro* está disminuida frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Morganella* spp. y *Providencia* spp. Tigeciclina es bacteriostático frente a la mayoría de los aislados de *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *S. aureus* y *K. pneumoniae*, pero tiene actividad bactericida frente *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae*⁴⁻⁷.

La European Medicines Agency (EMA) autorizó su utilización para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas e infección intraabdominal complicada tras los correspondientes ensayos clínicos fase III, en los que se demostró su no inferioridad respecto a vancomicina más aztreonam, e imipenem/cilastatina, respectivamente⁸⁻¹³. A finales del año 2006 se aprobó su comercialización en España y fue incluida en la Guía Farmacoterapéutica de nuestro hospital en febrero del 2007 con la recomendación de uso en tres situaciones clínicas bien definidas (tabla 1).

Tigeciclina se ha empleado en la fase preclínica de investigación en pacientes con infecciones concretas o con patógenos multirresistentes⁸⁻¹⁵. No se ha realizado ningún estudio específico de pacientes críticos, aunque en un ensayo clínico, no publicado hasta el momento, llevado a cabo en neumonías nosocomiales muchos pacientes reunieron dicho criterio de gravedad. Las experiencias disponibles de uso de tigeciclina en pacientes críticos son escasas y difieren enormemente en las formas de uso, infecciones tratadas y microorganismos frente a las que se utiliza^{16,17}. Por ese motivo

Tabla 1

Recomendaciones aprobadas por el Comité de Farmacia para el uso de Tigeciclina

1. Tratamiento de rescate de infecciones nosocomiales graves, en las que el primer tratamiento administrado no se acompañe de buena evolución y en el que los estudio de Microbiología no haya aportado datos de seguridad. Este modelo de enfermos corresponde a pacientes con peritonitis secundarias complicadas o peritonitis terciarias, neumonías de mala evolución y sepsis o shock séptico de mala evolución.
2. Tratamiento dirigido en infecciones por microorganismos de difícil tratamiento con otros antibióticos como *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem (elección la colistina o sulbactam), *Stenotrophomonas maltophilia* (elección el cotrimoxazol), Enterobacterias productoras de BLEE (elección los carbapenémicos), en los casos en los que se considere que no está indicado el tratamiento de elección.
3. Tratamiento empírico en pacientes alérgicos a betalactámicos, con infecciones abdominales o de piel y partes blandas, con una alta respuesta inflamatoria (sepsis grave, shock séptico) en los que es necesario la máxima cobertura inicial.

se ha realizado el presente estudio con el objetivo de describir las diferencias de empleo de tigeciclina en un hospital general universitario, en que se han definido previamente los criterios generales de utilización de este antibiótico, dependiendo de la clasificación de los pacientes en críticos (precisar de ingreso en Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos) o no críticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y de comparación de cohortes que ha incluido como caso todos los pacientes que recibieron una o más dosis de tigeciclina por cualquier motivo en un hospital general universitario de 450 camas, durante los 18 meses posteriores a su aprobación e introducción en el hospital (1 de marzo del año 2007 hasta el 31 de agosto del 2008).

Para cada paciente e indicación (una por paciente) se ha cumplimentado un cuaderno de recogida de datos (CRD) en el que se incluyeron variables demográficas, nivel de gravedad medido con el sistema SAPS II al ingreso en el hospital y en el momento de la prescripción de tigeciclina¹⁸, enfermedad de base, tipo y características de la infección, motivo de utilización, dosis utilizada, forma de utilización, antibióticos concomitantes y efectos adversos. Los enfermos fueron clasificados de acuerdo con la enfermedad de base en quirúrgicos y médicos. Se incluyeron como pacientes quirúrgicos aquellos que precisaron una intervención programada o urgente, antes de la prescripción de tigeciclina siendo el resto clasificados como pacientes médicos. Se han valorado como pacientes críticos a aquellos que estuvieron ingresados en UCI durante el tratamiento con tigeciclina, independientemente del servicio en que fue prescrito el

antibiótico. Las infecciones que han sido motivo de la administración de tigeciclina fueron clasificadas en comunitarias y nosocomiales. Dependiendo del conocimiento de la etiología en el momento de inicio de tigeciclina el tratamiento se ha clasificado como empírico o dirigido. Así mismo, en función de la utilización previa de antibióticos para la misma infección en la que se ha prescrito la tigeciclina se ha clasificado el tratamiento como primera elección o tratamiento de rescate.

Los tratamientos de tigeciclina se han clasificado como adecuados o no adecuados en función de su adecuación a las recomendaciones aprobadas por la subcomisión de antibióticos y el Comité de Farmacia del hospital, en las que se incluían infecciones concretas, situaciones clínicas de los pacientes, dosis e intervalos de administración del antibiótico. De igual manera se han clasificado atendiendo a las indicaciones aprobadas por la EMEA en la ficha técnica.

Se ha definido el fracaso terapéutico a la persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas clínicos de la infección inicial, o a la aparición de nuevos signos o síntomas asociados con la infección original o una nueva infección o a la sustitución de tigeciclina por un tratamiento antibiótico alternativo por cualquiera de las causas anteriores. Se ha considerado la respuesta como satisfactoria cuando la evolución clínica fue evaluada como curación o mejoría, no existía sobreinfección que obligara a iniciar un nuevo tratamiento antibiótico y no existían efectos adversos graves que obligaran a la suspensión del tratamiento. Se ha considerado como flora emergente a cualquier microorganismo patógeno identificado durante el tratamiento con tigeciclina o en los 14 días posteriores a su retirada.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron definidos como tal por los médicos responsables de los pacientes y se han clasificado como posiblemente relacionados con tigeciclina tras la aplicación del algoritmo de Naranjo¹⁹ por los miembros del Servicio de Farmacia del hospital. Se ha investigado de forma especial la presencia de náuseas y vómitos, diarrea y la necesidad de tratamiento con fármacos prokinéticos (metoclopramida) o antieméticos (ondansetron) durante el tratamiento con tigeciclina.

Análisis estadístico. Se realiza un análisis de la población que ha recibido por lo menos una dosis de tigeciclina (población por intención de tratamiento). Las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias de cada una de las categorías. Las variables cuantitativas se describieron con la media y la desviación estándar cuando seguían una distribución normal; con la mediana, valor mínimo y máximo en caso contrario. El estudio de la asociación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de la Ji al cuadrado. La comparación de medias de dos muestras independientes se ha realizado mediante las pruebas t de Student o U de Mann Withney según las variables sigan o no una distribución normal. La valoración de resultados se realizó en el momento del final de la administración de tigeciclina (por cualquier motivo). El nivel de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0.05$).

En el tratamiento estadístico de los datos se utilizó la aplicación estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 12.0 para Windows.

RESULTADOS

Se han incluido 103 pacientes a los que se ha prescrito por los menos una dosis de tigeciclina en el periodo estudiado. En 34 (33,0%) casos el tratamiento fue administrado total o parcialmente en UCI. Las características y la evolución de los pacientes analizados dependiendo del lugar de la administración del antibiótico se incluyen en la tabla 2. Los pacientes tratados en UCI fueron mas graves tanto al ingresar en el hospital como al inicio del tratamiento con tigeciclina. En ambos grupos la estancia total en el hospital fue muy prolongada, siendo mayor en los tratados en UCI (51,2 versus 28,7 días). La estancia en el hospital previa, a la prescripción de tigeciclina, fue elevada en ambos casos, en especial en los que recibieron el tratamiento en UCI (17,8 versus 11,4 días). Destaca en el perfil de paciente en el que se indica tigeciclina, en ambos grupos, el antecedente de alergia a penicilina y la clasificación como paciente quirúrgico. La mortalidad global y la atribuible a la infección fue superior en los pacientes ingresados en UCI.

En la tabla 3 se incluyen las infecciones que fueron tratadas con tigeciclina diferenciándose el origen de las mismas y su localización. Las infecciones fueron clasificadas como comunitarias en el 29,4% y 50,7% ($p=0,040$) de las tratadas en UCI y fuera de UCI, respectivamente, mientras que fueron nosocomiales en el resto. En las UCI han sido mas frecuentes de forma significativa las infecciones respiratorias de vías bajas en ambos grupos y han predominado sin diferencias entre los grupos las infecciones de piel y partes blandas y las infecciones abdominales. En 29 (85,3%) de los tratamientos realizados en UCI y en 51 (73,9%) ($p=0,192$) de los realizados fuera de UCI se siguieron las recomendaciones realizadas por la subcomisión de antibióticos y el Comité de Farmacia del hospital (tabla 1). De igual manera 18 (52,9%) pacientes tratados en UCI y en 52 (75,4%) de los tratados fuera de UCI la indicación de tigeciclina se realizó de acuerdo con las indicaciones aprobadas por la EMEA en ficha técnica ($p=0,022$).

En el conjunto de infecciones se han identificado 110 microorganismos, 47 en los 34 pacientes tratados en UCI y 63 en los 69 tratados fuera de UCI. Las infecciones fueron polimicrobianas en 13 (38,2%) y 14 (20,3%) casos, respectivamente. En la tabla 4 se describen las bacterias identificadas en las infecciones tratadas dependiendo del lugar de tratamiento. En 25 (24,3%) pacientes se han identificado nuevos microorganismos durante o al finalizar el tratamiento con tigeciclina lo cual ha sido superior de forma significativa entre los pacientes ingresados en UCI (41,2% versus 15,9%; $p=0,005$). Los patógenos emergentes mas prevalentes en UCI, han sido *P. aeruginosa* y *Candida* spp que han afectado al 20,6% y 14,7 % respectivamente de los pacientes tratados con tigeciclina (tabla 5).

Tabla 2	Características y evolución de los pacientes que recibieron TGC en UCI con respecto a los que recibieron TGC en otras unidades de hospitalización		
	TIGECICLINA EN UCI n=34	TIGECICLINA EN OTRAS UH n=69	P
Hombres, n° (%)	19 (55,9%)	35 (50,7%)	0,622
Edad, media (DE), años	61,6 (±14,4)	61,1 (±15,5)	0,841
SAPS-II al ingreso en el hospital, media (DE)	39,0 (±11,8)	26,3 (±8,0)	<0,001
SAPS-II al inicio del tratamiento con TGC, media (DE)	42,2 (±12,6)	25,6 (±8,2)	<0,001
Estancia, media (DE), días	51,2 (±39,4)	28,7 (±26,3)	0,001
Días de ingreso previos al inicio de TGC, media (DE)	17,8 (±23,6)	11,4 (±19,2)	0,058
Días totales de TGC, media (DE)	10,3 (±11,8)	7,8 (±8,1)	0,130
Días de estancia tras finalizar el tratamiento con TGC, media (DE)	23,1 (± 30,9)	9,6 (± 14,2)	0,068
Cirugía previa, n° (%)	25 (73,5%)	40 (58,0%)	0,124
Alergia a penicilinas	11 (32,4 %)	29 (42,0%)	0,343
Tratamiento empírico, n (%)	22 (64,7%)	46 (66,7%)	0,843
Tratamiento dirigido, n (%)	12 (35,3%)	23 (33,3%)	0,843
TGC como tratamiento de rescate	19 (55,9%)	23 (33,3%)	0,029
Mortalidad cruda	17 (50,0%)	10 (14,5%)	<0,001
Mortalidad atribuible a la infección	7 (20,6%)	5 (7,2%)	0,047

UH: Unidad de hospitalización; TCG: Tigeciclina, DE: desviación estandar

Tabla 3	Localización de las infecciones tratadas con tigeciclina dependiendo del lugar en donde se realizó en tratamiento		
	TIGECICLINA EN UCI pacientes=34	TIGECICLINA EN OTRAS UH Pacientes=69	P
Localización de la infección*			
Infecciones comunitarias, n°	10 (29,4%)	35 (50,7%)	0,040
Infecciones nosocomiales, n°	24 (70,6%)	34 (49,3%)	0,040
Piel y partes blandas	9 (26,5%)	29 (42,0%)	0,124
Infección abdominal	9 (26,5%)	23 (33,3%)	0,479
Vías respiratorias bajas	9 (26,5%)	6 (8,7%)	0,034
ITU complicadas	2 (5,9%)	2 (2,9%)	0,597
Infección SNC	1 (2,9%)	4 (5,8%)	1,000
Infección ginecológica	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1,000
Sepsis origen desconocido	4 (11,8%)	4 (5,8%)	0,434

ITU: Infección del tracto urinario complicada; SNC: Sistema nervioso central; UH: Unidades de hospitalización

La dosis de inicio de tigeciclina ha sido, en todos los casos, de 100 mg, i.v. seguido de 50 mg, i.v., cada 12 horas. La duración media de los tratamientos ha sido 10,3 (± 11,8) días en UCI y 7,8 (± 8,1) días fuera de UCI. Tigeciclina se ha administrado predominantemente de forma empírica tanto en la UCI como fuera de ella. El porcentaje de casos administrado como tratamiento de rescate ha sido superior en UCI (55,9% vs. 33,3%; p=0,029). En esta unidad los pacientes que han utilizado tigeciclina habían recibido antibióticos previamente en el 82,4% mientras que solo los habían recibido el 65,2% de los pacientes tratados fuera de UCI. Así mismo, la media de antibióticos recibidos previamente fue superior (2,8 versus 1,8).

De igual manera, en la UCI tigeciclina se ha administrado conjuntamente con otros antimicrobianos en el 85,3% de los casos mientras que solo lo ha sido el 47,8% de los casos tratados fuera de UCI (p<0,001). En la tabla 6 se incluyen los antibióticos con los que se ha asociado tigeciclina tanto en UCI como fuera de ella. Destaca la asociación de tigeciclina con carbapenémicos en UCI, 9 casos (26,5%) frente a 4 (5,8%) casos en los tratados fuera de UCI (p=0,009)

La respuesta clínica fue considerada como satisfactoria en el 41,2% de los pacientes tratados en UCI y en el 73,9% de los tratados fuera de UCI (tabla 7) (p<0,001). La principal causa del

Tabla 4 Etiología de las infecciones tratadas con tigeciclina dependiendo del lugar de tratamiento

	TIGECICLINA EN UCI n=34	TIGECICLINA EN OTRAS UH n=69	P
<i>Infecciones monomicrobianas</i>	17 (50,0%)	34 (49,3%)	0,945
<i>Infecciones polimicrobianas</i>	13 (38,2%)	14 (20,3%)	0,051
<i>Infecciones de etiología desconocida</i>	4 (11,8%)	21 (30,4%)	0,038
<i>Microorganismos aislados</i>	47	63	
<i>Cocos grampositivos</i>	20 (58,8%)	24 (34,8%)	
<i>Streptococcus spp.</i>	7 (20,6%)	4 (5,8%)	0,038
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (8,8%)	4 (5,8%)	0,682
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (8,8%)	1 (1,4%)	0,104
<i>S aureus R a meticilina</i>	2 (5,9%)	2 (2,9%)	0,597
<i>S aureus S a meticilina</i>	1 (4,9%)	2 (2,9%)	1,000
SCN	3 (8,8%)	7 (10,1%)	1,000
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	3 (4,3%)	0,549
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (2,9%)	1 (1,4%)	1,000
<i>Bacilos gramnegativos</i>	26 (76,4%)	32 (46,3%)	
<i>Escherichia coli no BLEE</i>	10 (29,4%)	7 (10,1%)	0,013
<i>Escherichia coli BLEE</i>	1 (2,9%)	1 (1,4%)	1,000
<i>Klebsiella spp</i>	4 (11,8%)	8 (11,6)	1,000
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (11,8%)	7 (10,1%)	1,000
<i>Pseudomonas aeruginosa*</i>	4 (11,8%)	3 (4,3%)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (2,9%)	0	0,330
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	3 (4,3%)	0,549
Otros BGN	2 (5,9%)	3 (4,3%)	1,000
<i>Anaerobios</i>	1 (2,9%)	7 (10,1%)	
<i>Bacteroides fragilis</i>	1 (2,9%)	6 (8,7%)	0,421

*Formando parte de flora polimicrobiana

fracaso clínico en UCI fue la necesidad de administrar nuevos antibióticos durante el tratamiento de la infección por aparición de nuevos microorganismos (flora emergente) en el foco primario de infección o en otro lugar.

En 7 (6,8%) pacientes se han identificado efectos adversos aunque en ningún caso fueron motivo de retirada o suspensión de la tigeciclina. En todos los casos el cálculo del índice Naranjo fue de 3 (posiblemente relacionados con el fármaco). En 3 casos (8,8%) se presentaron entre los pacientes ingresados en UCI y en otros 4 (5,8%) en los ingresados fuera de UCI. En 3 casos fueron diarreas (2,9% UCI vs. 2,9% no UCI) y en otros 3 casos náuseas (2,9% vs. 2,9%) y en un solo caso colestasis hepática. De forma independiente se ha evaluado la necesidad de utilización de fármacos peristaltógenos (metoclopramida) o antieméticos (ondansetron) durante el tratamiento con tigeciclina, habiendo sido necesario su empleo en 5 (4,9%) pacientes de los que sólo en un caso fue en UCI.

La mortalidad global intrahospitalaria de los pacientes tratados con tigeciclina en UCI fue del 50,0% mientras que fue del 14,5% entre los que no precisaron UCI ($p < 0,001$). La mortalidad atribuible a la infección fue del 20,6% y 7,2% respectivamente en ambos grupos ($p = 0,047$).

DISCUSIÓN

La principal aportación de este estudio ha sido identificar las diferencias en la utilización de tigeciclina en un hospital general universitario dependiendo de la clasificación de los pacientes como críticos o no críticos. Una tercera parte de la prescripción de tigeciclina se ha realizado en UCI, en el 85% de los casos de acuerdo con las indicaciones aprobadas por la Comisión de Farmacia y en más de la mitad de los casos como tratamiento de rescate, siendo su indicación más tardía (en la tercera semana de estancia en el hospital) que en los tratados fuera de UCI.

Los pacientes que han recibido tigeciclina, independientemente del lugar de tratamiento, son pacientes predominantemente quirúrgicos, con alergia conocida o sospechada a antibióticos betaláctamicos, con utilización previa de otros antibióticos y con un alto nivel de gravedad en el momento de inicio del tratamiento, alcanzando estas dos últimas características diferencias significativas entre los pacientes tratados en UCI o fuera de UCI. La indicación del tratamiento ha sido empírica de forma predominante en ambos grupos. Particular interés tiene la utilización de tigeciclina en pacientes de UCI como tratamiento de rescate de situaciones

Tabla 5	Etiología de flora emergente relacionada con el uso de tigeciclina dependiendo del lugar de tratamiento	TIGECICLINA EN UCI	TIGECICLINA EN OTRAS UH	P
		n=34	n=69	
	Pacientes con flora emergente, n° (%)	14 (41,2)	11 (15,9)	0,005
	Microorganismos, n°	21	16	
	<i>Candida spp</i> , n° (%)	5 (14,7%)	8 (11,6%)	0,754
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n° (%)	7 (20,6%)	2 (2,9%)	0,006
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n° (%)	1 (2,9%)	1 (1,4%)	1,000
	<i>Enterobacter cloacae</i> , n° (%)	1 (2,9%)	1 (1,4%)	1,000
	<i>Klebsiella spp</i> , n° (%)	3 (8,8%)	0	0,034
	<i>Proteus spp</i> , n° (%)	0	1 (1,4%)	1,000
	<i>Acinetobacter baumannii</i> , n° (%)	1 (2,9%)	0	0,330
	<i>Bacteroides spp</i> , n° (%)	0	1 (1,4%)	1,000

Tabla 6	Antibióticos utilizados conjuntamente con tigeciclina dependiendo de las infecciones tratadas	TIGECICLINA EN UCI	TIGECICLINA EN OTRAS UH	P
		n=34	n=69	
	Antibioticoterapia previa a TGC	28 (82,4%)	45 (65,2%)	0,072
	Nº antibióticos previos a TGC	2,8 (±2,0)	1,8 (±2,0)	0,006
	Antibioticoterapia concomitante a TGC	29 (85,3%)	33 (47,8%)	<0,001
	Nº antibióticos concomitantes a TGC	1,2 (±0,8)	0,7 (±0,8)	<0,001
	Aminoglucósidos	6 (17,6%)	10 (14,5%)	0,678
	Colistina	4 (11,8%)	3 (4,3%)	0,215
	Lincosamidas	2 (5,9%)	2 (2,9%)	0,597
	Carbapenémicos	9 (26,5%)	4 (5,8%)	0,009
	Otros betalactámicos	4 (11,8%)	2 (2,9%)	0,090
	Linezolid	0 (0,0%)	3 (4,3%)	0,549
	Cefalosporinas	4 (11,8%)	2 (2,9%)	0,090
	Aztreonam	2 (5,9%)	2 (2,9%)	0,597
	Metronidazol	4 (11,8%)	2 (2,9%)	0,090
	Glucopéptidos	1 (2,9%)	4 (5,8%)	1,000
	Quinolonas	4 (11,8%)	11 (15,9%)	0,768
	Rifampicina	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0,330
	Aminoglucósidos	6 (17,6%)	10 (14,5%)	0,678
	Colistina	4 (11,8%)	3 (4,3%)	0,215

clínicas en las que el primer tratamiento administrado ha fracasado o se ha asociado con efectos adversos graves. En estos casos la administración de tigeciclina, tanto de forma empírica como dirigida, es una opción utilizada en asociación con otros antibióticos que cubren adecuadamente la posible presencia de *P. aeruginosa*. En esta situación ha predominado la combinación con carbapenémicos. Experiencias previas²⁰ en pacientes inmunodeprimidos (cáncer hematológico) con neumonías refractarias (tratamiento de rescate) han demostrado la eficacia del tratamiento combinado de

tigeciclina con antibióticos antipseudomoniales en situaciones clínicas de elevada gravedad, en las que una etiología de seguridad se consiguió en menos de la tercera parte de pacientes. De igual manera, en el tratamiento de neumonías relacionadas con ventilación mecánica causadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistentes, indicación no aprobada en ficha técnica, existen excelentes resultados en la mayoría de casos en combinación con imipenem o colistina²¹.

Los tratamientos se han ajustado, en la mayoría de los casos, a las recomendaciones realizadas previamente en el

Tabla 7		Evolución clínica y microbiológica de los pacientes que recibieron TGC en UCI con respecto a los que recibieron TGC en otras unidades de hospitalización		
		TIGECICLINA EN UCI n=34	TIGECICLINA EN OTRAS UH n=69	P
Evolución clínica				
Curación		7 (20,6%)	37 (53,6%)	0,001
Mejoría		7 (20,6%)	14 (20,3%)	0,972
Fracaso		20 (58,8%)	15 (21,7%)	<0,001
Indeterminado		0 (0,0%)	3 (4,3%)	0,549
Respuesta satisfactoria a TGC		14(41,2%)	51 (73,9%)	<0,001
Evolución microbiológica				
Erradicación microb.		10 (29,4%)	34 (49,3%)	0,055
Persistencia microb.		15 (44,1%)	15 (21,7%)	0,019
Indeterminado		9 (26,5%)	20 (26,5%)	0,790

hospital, en especial en UCI. Cuando se compara con las indicaciones de ficha técnica casi la mitad de los tratamientos realizados en UCI son de uso compasivo. Se trata en la mayoría de casos de tratamientos de rescate en infecciones respiratorias nosocomiales en las que tigeciclina es una excelente opción a considerar tanto de forma empírica (en asociación con antibióticos antipseudomonales) como dirigido.

La etiología de las infecciones tratadas con tigeciclina ha sido polimicrobiana en casi el 40% de los enfermos de UCI, con predominio de cocos grampositivos, siendo los bacilos gramnegativos más frecuentes en las infecciones tratadas fuera de UCI. Los patógenos que han sido motivo de tratamiento en nuestra UCI contrastan con la experiencia española acumulada de forma multicéntrica a lo largo de los 9 primeros meses de uso de tigeciclina en España²². Mientras que en nuestro medio la indicación de tigeciclina se ha producido en un sólo caso para el tratamiento de infecciones por *A. baumannii*, en el resto de UCI españolas este microorganismo ha sido el principal motivo para la prescripción de tigeciclina de forma dirigida. Swoboda et al.¹⁷ han publicado su experiencia en el uso de tigeciclina en pacientes con sepsis grave o shock séptico ingresados en una UCI quirúrgica. Al igual que en nuestra experiencia se ha empleado de forma mayoritaria en asociación con otros antibióticos, de forma dirigida y en la etiología han predominado los cocos grampositivos, en especial *Enterococcus* spp., resistentes a vancomicina. La diferencia de los datos de uso de tigeciclina en UCI indican las diferencias existentes en la flora predominante en cada ecosistema y la versatilidad de tigeciclina que se adapta en cada entorno a las necesidades relacionadas con la flora multiresistente predominante.

En los pacientes ingresados en UCI la respuesta clínica satisfactoria ha sido menor a la de aquellos ingresados fuera de UCI. La tasa de respuesta clínica en UCI coincide con los datos comunicados por Sanchez et al.¹⁶ en UCI españolas pero es inferior a los publicados por Swoboda et al.¹⁷. Entre las razones que justifican esta evolución en los pacientes ingresados en UCI se

debe considerar en primer lugar su utilización predominante como tratamiento de rescate y en infecciones nosocomiales a diferencia de su empleo en infecciones comunitarias y en primera intención en pacientes fuera de UCI. En segundo lugar por la gravedad de los pacientes en el momento de iniciar el tratamiento con tigeciclina que condiciona una peor evolución, independientemente de la respuesta al tratamiento. Finalmente, por el retraso en indicar su empleo, que entre los pacientes ingresados en UCI fue a partir de la tercera semana de ingreso en el hospital, lo que en ocasiones coincide con la fase previa al *exitus* del paciente. Para optimizar el uso de tigeciclina es necesario identificar precozmente los casos con evolución clínica no favorable, y así indicar los tratamientos de rescate de forma rápida y no en la fase final de la evolución de los pacientes²³.

La selección de flora emergente ha sido especialmente importante en los pacientes ingresados en UCI, en especial de aquellos patógenos frente a los que tigeciclina no es activa como son *P. aeruginosa* y *Candida* spp. Este fenómeno es habitual en los pacientes con largas estancias hospitalarias que reciben antibióticos de amplio espectro, por lo que en UCI debe de controlarse de forma programada la posible aparición de flora emergente cuando se utilice tigeciclina²⁴. La aparición de *Candida* spp en muestras procedentes de mucosas es frecuente en UCI cuando se utilizan antibióticos de amplio espectro en pacientes con estancias superiores a 7 días²⁵. La selección de *P. aeruginosa* ha predominado en UCI ya que dicho patógeno es endémico en nuestro hospital, por el contrario ha sido infrecuente la selección de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)^{26,27}, *Clostridium difficile*²⁸ o de otros bacilos gramnegativos no fermentadores²⁹ que es habitual con la utilización de otros antibióticos como quinolonas, cefalosporinas o carbapenémicos.

En pocos pacientes se han detectado efectos adversos y en ninguna ocasión el tratamiento se ha suspendido por este motivo. Estos datos contrastan con la información procedente de ensayos clínicos en los que las náuseas y vómitos eran la

principal complicación relacionada con la utilización de tigeciclina. En la práctica clínica muchos de nuestros pacientes en UCI estaban sedados y/o eran portadores de una sonda nasogástrica lo que ha minimizado la aparición de complicaciones digestivas y/o la utilización de fármacos antieméticos o peristaltógenos. Las diarreas han sido poco frecuentes a diferencia de lo que ocurre con la utilización de otros antibióticos ya que tigeciclina afecta poco la flora anaerobia tal como se ha demostrado en estudios específicos sobre flora entérica²⁸.

Las principales limitaciones del estudio residen en el pequeño número de casos incluidos en la comparación de cohortes y en la realización del mismo en un solo centro lo que limita la extrapolación de las conclusiones a otros hospitales. La valoración de la respuesta clínica y la evolución de los pacientes ingresados en UCI y fuera de ella esta condicionada por la distinta gravedad e indicaciones del antibiótico en cada una de las áreas comparadas.

En conclusión, la utilización de tigeciclina en pacientes críticos ingresados en UCI varía considerablemente con respecto a los pacientes de fuera de UCI y a su vez entre las UCI de distintos hospitales, en función de la flora endémica predominante y las características de los pacientes ingresados. La respuesta clínica en los pacientes ingresados en UCI esta condicionada por el retraso en indicar su empleo y por la mayor utilización como antibiótico de rescate, por lo que necesario aprender a optimizar su prescripción para mejorar sus resultados en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs* 2005; 65:2623-35.
2. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycolcyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* 2004; 64:63-88
3. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Tygacil™ (tigecycline) for injection prescribing information (on line). Available from URL: (Accessed 2008 June 2)
4. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. In vitro activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (TEST Program 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:215-227
5. Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52:181-186
6. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Stevens TM, Dowzicky MJ, Wu DH, et al. In vitro evaluation of tigecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001 to 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 51(4):291-5.
7. Bouchillon SK, Stevens T, Johnson B. Global in vitro antibacterial activity of tigecycline against methicillin resistant and methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from the Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (TEST) program. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (suppl 2):238
8. Low DE, Kreiswirth BN, Weiss K, Willey BM. Activity of GAR-936 and other antimicrobial agents against North American isolates of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20:220-222
9. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E; Tigecycline 200 Study Group. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infection in hospitalized patients. *Clin Ther* 2004; 26:704-714
10. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, Campos ME, Curcio D, Ellis-Grosse E, et al. 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. *Int J Infect Dis* 2005; 9:251-161
11. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. 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. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4658-66
12. Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, Barauskas G, Datsenko A, Dartois N, et al. Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg* 2005; 3:35-47
13. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecyclin versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infectious Diseases* 2005; 5:88
14. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections : analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 5):S354-67
15. Vasilev K, Reshedko G, Orasan R, Sanchez M, Teras J, Babinchak T, et al. A phase 3, open-label, non-comparative study of tygecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including *Enterobacter* species, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 1):29-40
16. Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, Bochan M, Fichev G, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 Suppl 1:17-28
17. Sanchez M, Manso M, Catalán M, Blanco ML, Muñoz A, Ubeda A, et al. Tratamiento de infecciones graves con tigeciclina (TGC). Estudio retrospectivo observacional, multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (Extraordinario 4); 182 (Abstract 456)
18. Swoboda S, Ober M, Hainer C, Lichtenstern C, Seiler C, Wendt C et al. Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:729-33
19. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American

- multicenter study. *JAMA* 1994; 270:2957-63
20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-45
 21. Chemaly RF, Hanmod SS, Jiang Y, Rathod DB, Mulanovich V, Adachi JA, et al. Tigecycline use in cancer patients with serious infections: a report on 110 cases from a single institution. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:211-20.
 22. Schafer JJ, Goll D, Stevenson KB, Mangino JE. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy* 2007; 27:980-7
 23. Sanchez M, Manso M, Catalán M, Blanco ML, Muñoz A, Ubeda A, et al. Tratamiento de infecciones graves con tigeciclina (TGC). Estudio retrospectivo observacional, multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 (Extraordinario 4); 182 (Abstract 456)
 24. Alvarez Lerma F, Grau S. Tratamiento de rescate en las infecciones graves de los pacientes hospitalizados. *Rev Esp Quimioterap* 2007; 20:234-40
 25. Papadomichelakis E, Kontopidou F, Antoniadou A, Poulakou G, Koratzanis E, Kopterides P, Mayrou I, et al. Screening for resistant gram-negative microorganisms to guide empiric therapy of subsequent infection. *Intensive Care Med* 2008; 34:2169-75.
 26. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34:730-737
 27. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008; 168:1897-902
 28. Martínez JA, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1082-5
 29. Wilcox MH. Evidence for low risk of *Clostridium difficile* infection associated with tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:949-52
 30. Nseir S, Di Pompeo C, Brisson H, Dewavrin F, Tissier S, Diarra M et al. Intensive care unit-acquired *Stenotrophomonas maltophilia*: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care* 2006; 10 (5): R143