

SESION UPTODATE

Urgencias

Octubre
2008

Uptodate en el tratamiento de la infección: la Tigeciclina

Dr. García Lamberechts.
Servicio de Urgencias del HCSC.



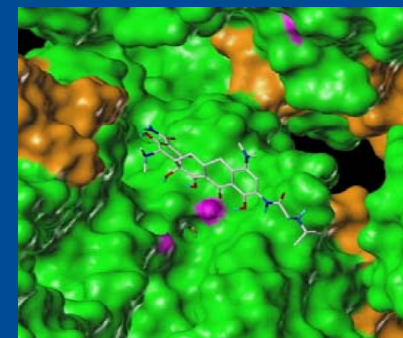
Hospital Clínico San Carlos



Madrid

DESCRIPCIÓN Y ESTRUCTURA

- Tigeciclina: evita los principales mecanismos de resistencia bacteriana:
 - Protección ribosómica
 - Bombas de eflujo de macrólidos y tetraciclinas
 - Alteraciones de las PBPs
 - Betalactamasas (incluidas BLEE, metalobetalactamasas y carbapenemasas)
 - Mutaciones de la ADN girasa



DESCRIPCIÓN Y ESTRUCTURA

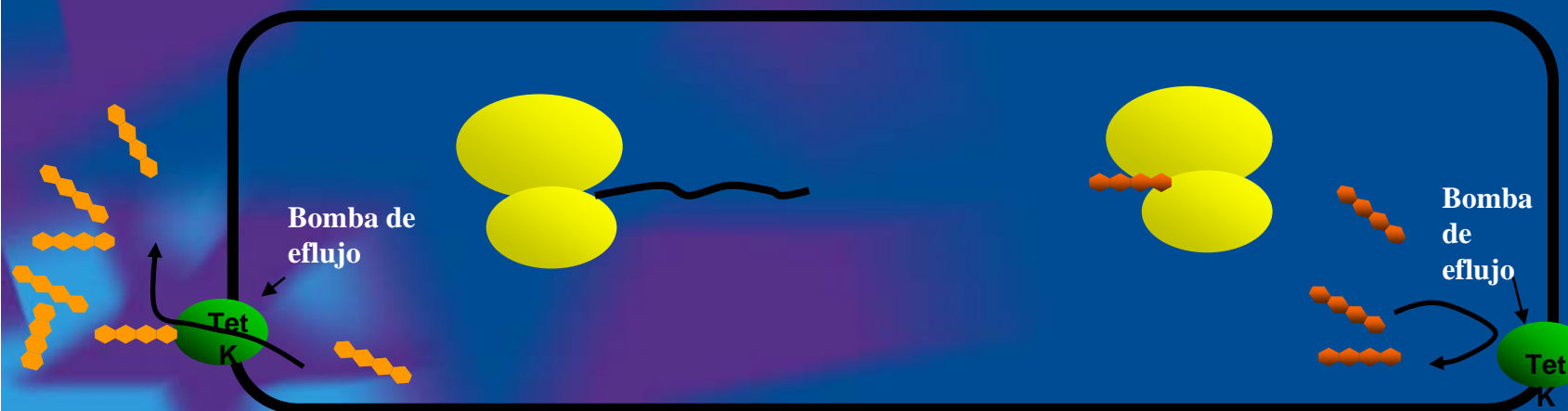
Protección ribosómica



*Tetraciclina no
puede unirse*

*Tigeciclina sigue pudiendo
unirse al ribosoma*

Protección bomba de eflujo

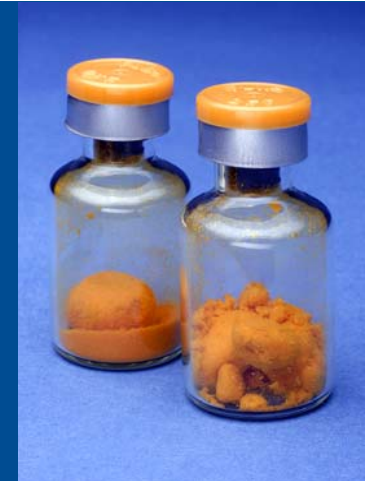


*Tetraciclina bombeada
fuera de la bacteria*

*Tigeciclina no puede
ser expulsada*

FARMACOLOGÍA

- Administración vía intravenosa con dosis de carga: 100 mg y posteriormente mantenimiento con 50mg/12h.
- Biodisponibilidad: 100%
- Distribución: Extensa y rápida distribución tisular. Larga vida media: 40-60 h
- Efecto Post-Antibiótico prolongado.



FARMACOLOGÍA

- **No precisa ajuste de dosis:** edad, sexo, afectación renal/ Diálisis, Insuficiencia hepática leve o moderada (Child A y B) sí en severa (Child C)
- **No antagonismo con otros antibióticos.**
- **No metabolismo citocromo P450
(NO INTERACCIONES)**
- **Eliminación:** Excreción en forma activa por vía biliar (principal: 59%) y orina (33%)

FARMACOLOGÍA

Concentraciones tisulares de Tigeciclina y Ratio tejido:suero

	4 horas	8 horas	16 horas	24 horas
Concentración en tejido/fluido (ng/g ó ng/mL)				
Vesícula biliar	6602±6590	1994±2483	7229±7876	2777±3626
Colon	462±309	352±376	265±288	995
Pulmón	1890	--	--	653
Hueso	69±43	36	116±132	DLC
Líquido sinovial	116±59	71	91±53	42±11
Ratio de concentraciones (Tejido/Suero)				
Vesícula biliar	38±40	15±19	85±79	38±42
Colon	2.1±1.9	1.7±2.3	2.1±2.5	12.9
Pulmón	8.6	--	--	14.6
Hueso	0.35±0.16	0.18	1.10±1.25	DLC
Líquido sinovial	0.58±0.24	0.34	0.89±0.49	0.71±0.15

DLC = Debajo del límite cuantificable.

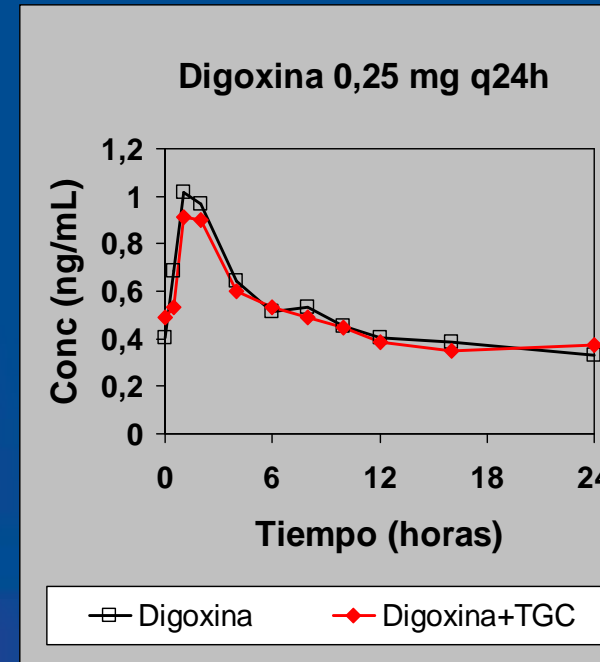
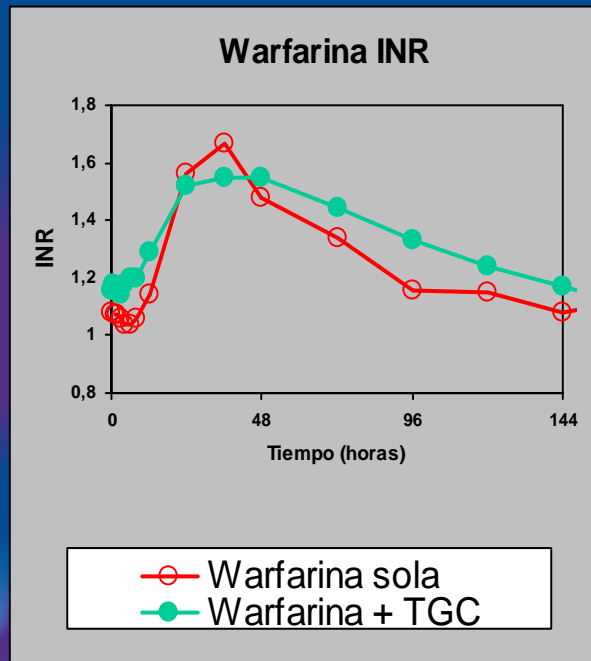
Rodvold KA et al. J Antimicrob Chemother 2006

Conthe J.E. et al. Int J Antimicrob Agents Chemother 2005;25:523-529

FARMACOLOGÍA

NO INTERACCIONES

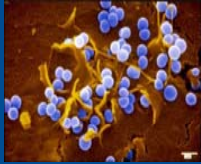
No se necesita ajuste de dosis cuando se administran estos fármacos simultáneamente con tigeciclina



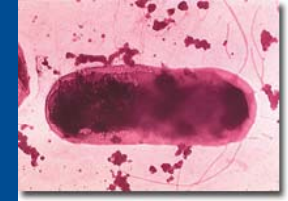
Rello J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tygeciline. J Chemother 2005;17 Suppl 1:12-22

Tyagil (Tigeciclina IV) Ficha técnica europea. Revisada 24 de Abril 2006.

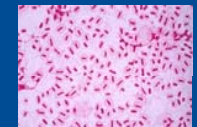
MICROBIOLOGÍA



ESPECTRO DE ACTIVIDAD IN VITRO



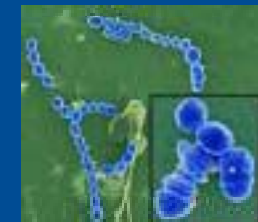
- Microorganismos Gram positivos
 - *S. aureus* (SAMR), *S. epidermidis*.
 - *S. pneumoniae* (SPRP), *S. grupo-viridans*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*.
 - *E. faecalis*, *E. faecium* (EVR)
- Microorganismos Gram negativos
 - *E. coli* (BLEEs y mino-R), *K. pneumoniae* (BLEEs, AmpC y carbapenem-R), *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *S. marcescens*.
 - *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*, *P. multocida*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*
 - Actividad *in vitro* disminuida vs. *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.
 - Resistencia intrínseca en *P. aeruginosa*.



MICROBIOLOGÍA



- Microorganismos anaerobios
 - *B. fragilis* group, *Prevotella* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.
- Microorganismos atípicos
 - *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Rickettsia* spp., *Legionella* spp.
- Micobacterias de crecimiento rápido:
 - Complejo *mycobacterium fortuitum-chelonae-abscesus*.

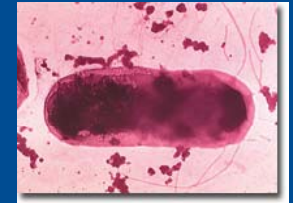
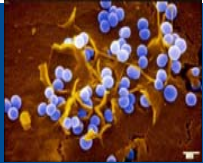


MICROBIOLOGÍA

	CGP Res	CGP S	BGN S	BGN Res	Anerob	Atípicos	Pseudo
Tigeciclina							
Carbapenems *							
Tazocel							
Cefas 3ª Gen							
Quinolonas							

* Excluyendo Ertapenem: sin actividad frente a *Pseudomonas*

MICROBIOLOGÍA



- Generalmente bacteriostática aunque con capacidad bactericida* frente a:

- Strep. Pneumoniae
- Haemophilus influenzae
- Neisseria gonorrhoeae
- Algunas cepas de Esterichia coli y SAMR.

* Rello J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tygeciline. J Chemother 2005;17 Suppl 1:12-22
Tygacil (Tigeciclina IV) Ficha técnica europea. Revisada 24 de Abril 2006.



MICROBIOLOGÍA



SINERGIA Y ANTAGONISMO.

- 30% casos sinergia al combinarse con otros antibióticos (amikacina, pipe/tazo, rifampicina) frente a GRAM negativos
- No antagonismo entre tigeciclina y otros antibióticos (ampi/sulbactam, cipro, colistina, imipenem, levo, polimixina)

Petersen PJ., Labthavikul P., Jones CH., Bradford PA. In vitro antibacterial activities of tigecycline in combination with other antimicrobial agents determined by checkerboard and time-kill kinetic analysis. J Antimicrob Chemoter 2006;57(3):573-6



EFICACIA CLÍNICA

- Tigeciclina indicada* en pacientes >18 años con:
 - Infección de piel y tejidos blandos complicadas (IPTBc)
 - Infecciones abdominales complicadas (IIAc)

* Tygacil (Tigeciclina IV) Ficha técnica europea. Revisada 24 de Abril 2006.

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones abdominales complicadas (IIAc)*

- Estudio doble ciego, comparativo
 - Comparar la eficacia y seguridad de Tigeciclina frente a Imipenem/cilastatina
 - Tigeciclina: 100 mg de carga, seguido por 50 mg/12 horas
 - Imipenem/Cilastatin: 500mg/500mg /6 horas
- } Durante 2 semanas
- Población: 1262 pacientes,
 - Multicéntrico, multinacional; ~ 220 centros
 - 301: US, Canada, Latinoamérica, India, China y Corea
 - 306: Europa, Sud Africa, Australia y Taiwan

* Babinchack T, Ellis-Grose 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;41 Suppl 5:S354-67

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones abdominales complicadas (IIAc)

Se incluyeron pacientes con los siguientes diagnósticos:

- **Absceso intraabdominal (9,4%)** (bazo e hígado incluido) que aparece en un paciente postquirúrgico tras recibir > 48 horas de un tratamiento antibacteriano no incluido en el estudio y < or = 5 días, se debe obtener cultivo intraabdominal
- **Apendicitis (51,2%)** complicada por perforación y absceso y/o absceso periapendicular
- **Diverticulitis perforada (7,2%)** complicada por la formación de absceso o contaminación fecal
- **Colecistitis complicada (14,0%)** con evidencia de perforación o empiema
- **Perforación del intestino grueso o delgado (8,9%)** con absceso o perforación fecal
- **Peritonitis purulenta (3,7%)** o peritonitis asociada con contaminación fecal
- **Úlcera gástrica o duodenal perforada (8,9%)** (> 24 horas)
- **Perforación intestinal traumática (>12 horas)**

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones abdominales complicadas (IIAc)

Las diferencias demográficas entre los 2 grupos (tigeciclina vs imipenem/cilastatina) fueron similares.

(edad, sexo, raza, peso, Ccr, APACHE II, diagnóstico)

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones abdominales complicadas (IIAc)*

Tabla 24. Tasas de curación clínica, por población de estudio, en la visita de evaluación de la respuesta⁵.

Población Tipo de infección	Tigeciclina		Imipenem/cilastatina		Prueba de no inferioridad, P
	Nº de pacientes/ total	Porcentaje de pacientes (IC 95%)	Nº de pacientes/ total	Porcentaje de pacientes (IC 95%)	
Clinicamente evaluable	594/685	86,7 (83,9-89,2)	607/697	87,1 (84,4-89,5)	< 0,0001
ITm-c	639/801	79,8 (76,8-82,5)	656/800	82,0 (79,2-84,6)	<0,0001
Microbiológicamente evaluable	441/512	86,1 (82,8-89,0)	442/513	86,2 (82,9-89,0)	< 0,0001
Monomicrobiana	166/180	92,2 (87,3-95,7)	175/194	90,2 (85,1-94,0)	
Polimicrobiana	275/332	82,8 (78,3-86,7)	267/319	83,7 (79,2-87,6)	
ITm-m	506/631	80,2 (76,9-83,2)	514/631	81,5 (78,2-84,4)	<0,0001
Monomicrobiana	204/241	84,6 (79,5-89,0)	211/247	85,4 (80,4-89,6)	
Polimicrobiana	302/390	77,4 (73,0-81,5)	303/384	78,9 (74,5-82,9)	

* Babinchack T, Ellis-Grose 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;41 Suppl 5:S354-67

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones abdominales complicadas (IIAc)*

Tasa de curación clínica en IIAc al final del estudio por población microbiológicamente evaluable

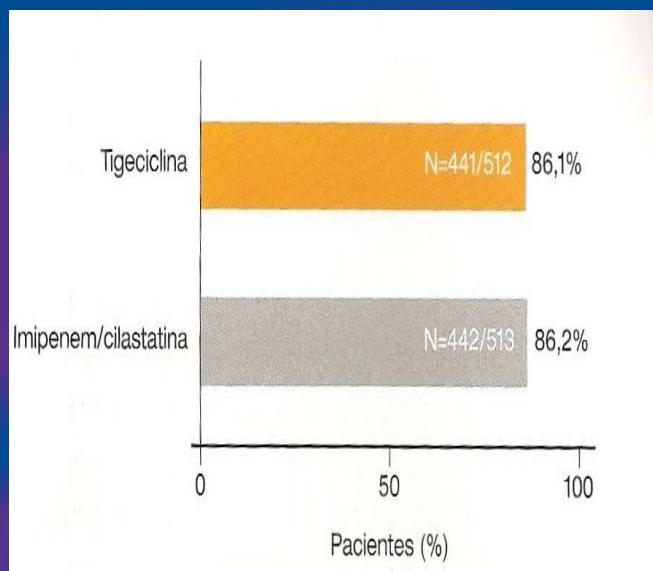
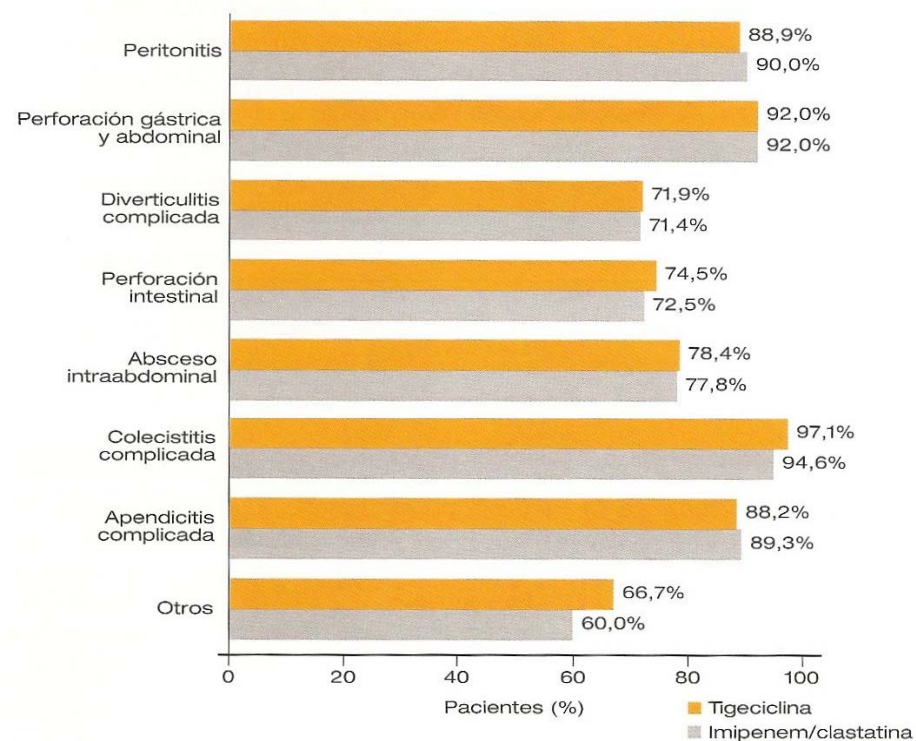


Figura 5. Tasas de curación clínica en IIAc por diagnóstico clínico (población microbiológicamente evaluable) en la visita de evaluación de la respuesta⁵.



* Babinchack T, Ellis-Grose 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;41 Suppl 5:S354-67

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc)*

- Estudio Doble ciego comparativo
 - Comparar eficacia y seguridad de tigeciclina frente a Vancomicina/Aztreonam
 - Tigeciclina: 100 mg de carga, seguido de 50 mg/12 h
 - Vancomicina/Aztreonam: 1 g/2 g cada 12h
- Población :833 pacientes.
- Multicéntrico, multinacional; ~ 200 centros
 - 300: US, Canada, Latinoamerica, e India
 - 305: Europa, Sud Africa, Australia y Taiwan

} Durante 2 semanas

* Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5:S341-53

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc)

- Se incluyeron pacientes con los siguientes diagnósticos:
 - **Úlceras infectadas (6,4%)**
 - **Quemados (2,2%)** (< 5% superficie corporal)
 - **Abscesos mayores (27,9%)** (No tratable solo con cirugía)
 - **Infección profunda tejido blando (62,7%)** (celulitis extensa (58,9%) con enfermedad de base complicada o >10 cm, infección de herida (3,7%))
 - **Infección de la puerta entrada de catéter** con drenaje purulento, se retirará la vía
 - **Infección mordedura animal o humana (<1,0%)**

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc)

Las diferencias demográficas entre los 2 grupos (tigeciclina vs vancomicina/aztreonam) fueron similares.

(edad, sexo, raza, peso, Ccr, comorbilidades DM EVP, diagnóstico)

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc)*

Tabla 19. Tasas de curación clínica, por población de estudio, en la visita de evaluación de la respuesta⁴.

Población, Tipo de infección	Tigeciclina		Vancomicina/aztreonam		Prueba de no inferioridad, P
	N.º de pacientes/ total	Porcentaje de pacientes (IC 95%)	N.º de pacientes/ total	Porcentaje de pacientes (IC 95%)	
Clínicamente evaluable	365/422	86,5 (82,9-89,6)	364/411	88,6 (85,1-91,5)	< 0,001
ITm-c	429/538	79,7 (76,1-83,1)	425/519	81,9 (78,3-85,1)	< 0,001
Microbiológicamente evaluable	241/279	86,4 (81,8-90,2)	231/261	88,5 (84,0-92,1)	< 0,001
Monomicrobiana	139/161	86,3 (80,0-91,2)	133/150	88,7 (82,5-93,3)	
Polimicrobiana	102/118	86,4 (78,9-92,0)	98/111	88,3 (80,8-93,6)	
ITm-m	318/377	88,4 (80,3-87,9)	304/360	84,4 (80,3-88,0)	< 0,001
Monomicrobiana	185/217	85,3 (79,8-89,7)	183/214	85,5 (80,1-89,9)	
Polimicrobiana	133/160	83,1 (76,4-88,6)	121/146	82,9 (75,8-88,6)	

* Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5:S341-53

EFICACIA CLÍNICA

Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (IPTBc)*

Figura 2. Tasas de curación clínica en IPTBc al final del estudio por población clínicamente evaluable (CE)⁴.

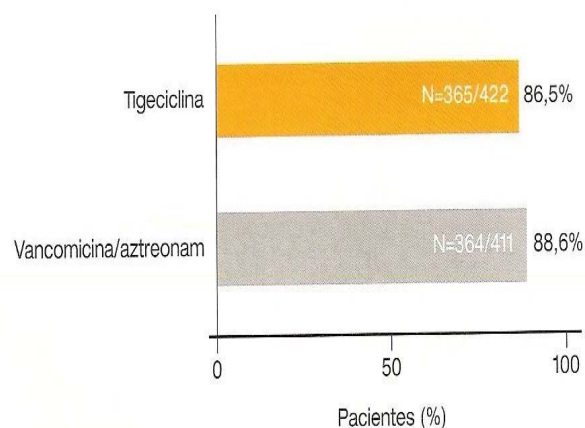
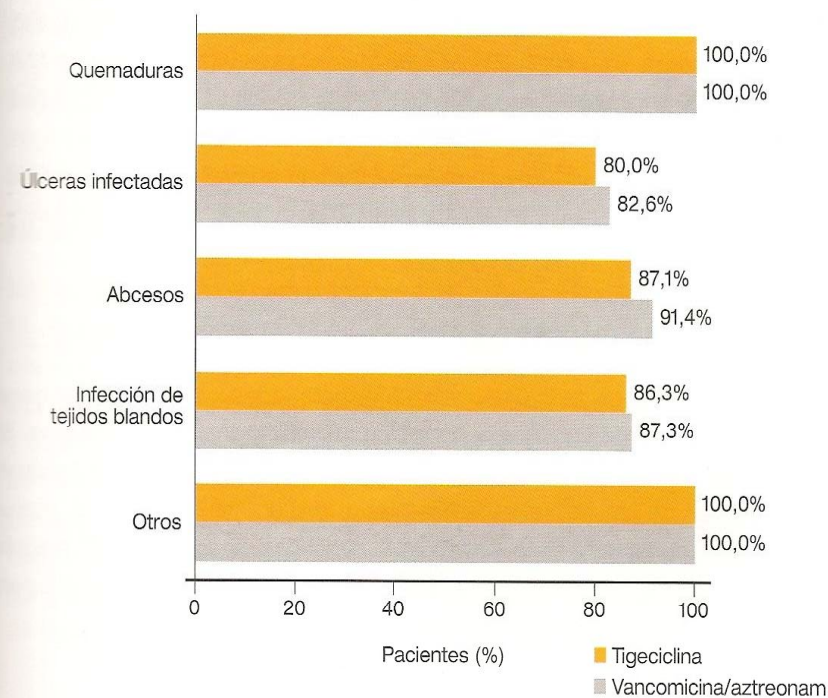


Figura 3. Tasas de curación clínica en IPTBc por diagnóstico clínico al final del estudio en población clínicamente evaluable en la visita de evaluación de la respuesta⁴.



* Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 5:S341-53

EFICACIA CLÍNICA

Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit

Stefanie Swoboda^{1*}, Michael Ober¹, Christian Hainer², Christoph Lichtenstern², Christoph Seiler³, Constanze Wendt⁴, Torsten Hoppe-Tichy¹, Markus Büchler³ and Markus A. Weigand²

Successful treatment of septic shock due to *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Successful Salvage Therapy With Tigecycline After Linezolid Failure in a Liver Transplant Recipient With MRSA Pneumonia

Fuat H. Saner,¹ Matthias Heuer,¹ Peter-Michael Rath,² Julia Gensicke,¹ Arnold Radtke,¹ Nina Drühe,¹ Eva-Marija Rüngeler,¹ Silvio Nadalin,¹ Massimo Malagó,¹ and Christoph E. Broelsch¹

¹Department of General Surgery and Transplantation, University Essen, Germany; ²Institute of Medical

Early Experience with Tigecycline for Ventilator-Associated Pneumonia and Bacteremia

Multidrug-Resistant *Acinetobacter*

Jason J. Schafer, Pharm.D., Debra A. Goff, Pharm.D., FCCP, KUP
Julie E. Mangino, M.D.

Clinical and Microbiological Outcomes of Serious Infections with Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms Treated with Tigecycline

Kara B. Anthony,^{1,4} Neil O. Fishman,^{1,4} Darren R. Linkin,^{1,3,4,5}
Leanne B. Gasink,^{1,4,5} Paul H. Edelstein,² and Ebbing Lautenbach^{1,3,4,5}

EFICACIA CLÍNICA

CONCLUSIÓN

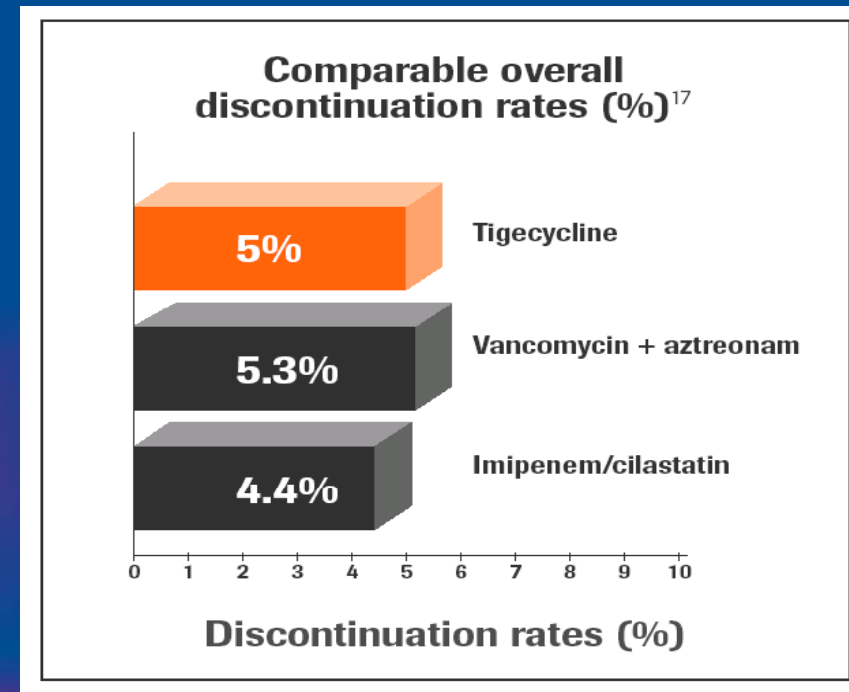
- **Eficacia demostrada en ensayos clínicos:**
Infección intraabdominal e infección de piel y partes blandas
- **Posibles nuevas indicaciones en desarrollo.** (Neumonía comunitaria y nosocomial, Patógenos multiresistentes. Osteomielitis, pie diabético y bacteriemias por catéter)

REACCIONES ADVERSAS

Los más frecuentes fueron los síntomas digestivos tanto en IPTB como IIA

- Náuseas/vómitos
- Diarrea

Porcentaje de suspensión del tratamiento



RESUMEN

- Glicilciclinas. Nueva clase antibiótica.
- Supera mecanismos de resistencia a tetraciclinas y otros tipos de resistencias.
- Amplio espectro de acción: G(+), G(-), Anaerobias, atípicas. Multirresistentes (SAMR, BLEE, PRSP, VRE, carbapenemasas. No actividad frente a Pseudomonas y disminuida frente a Proteus, Morganella y Providencia.
- Aprobada en adultos para IIAC y ITPB a dosis de carga 100mg IV + 50mg /12h IV mantenimiento.
- Probada eficacia clínica y buen perfil de seguridad y tolerabilidad en IIAC (frente a imioenem/cilastatina) y ITPB (frente a vanco/aztreonam).
- No requiere ajustes: ancianos, Insuf. Renal, insuf hepática leve-moderada.
- No interacciones P450. Warfarina, digoxina.

•Mala evolución clínica (Rescate):

- Ausencia de tratamiento empírico apropiado.
- Aparición de un nuevo microorganismo no cubierto con el tratamiento inicial o aparición de resistencias en el microorganismo responsable de la infección inicialmente.
- Aparición o sospecha de una nueva infección
- Intolerancia a los antibióticos iniciales o aparición de efectos adversos a los mismos.
- Complicaciones asociadas a la propia intervención quirúrgica (dehiscencias, formación abscesos...)

•Situaciones especiales:

- Ancianos (cierto grado de disfunción renal, comorbilidad, hospitalizaciones previas y otros factores de riesgo de resistencia antibiótica)
- Alergia a betalactámicos o sean sospechosos de serlo
- Insuficiencia renal de cualquier grado cuando resulta imposible la utilización de otros antibióticos o la monitorización de los niveles de los mismos.
- Insuficiencia hepática (excepto en grado Child C).
- Pacientes polimedicados (no hay incompatibilidades descritas).

•Riesgo de microorganismos resistentes:

- Estancia hospitalaria prolongada
- Ingreso en una unidad de cuidados intensivos
- Inmunodeficiencia
- Estado nutricional bajo
- Cirugía reciente
- Nutrición enteral
- Presencia de dispositivos (intravasculares, tubos endotraqueales, catéteres urinarios)
- Uso previo de antibioterapia
- Duración de antibioterapia
- Hemodiálisis
- Otros (estancia en residencia, exposición a pacientes hospitalizados, dosis insuficientes de antibióticos, yeyunostomía, gastrostomía, úlceras de decúbito...)

SERVICIO DE
URGENCIAS
HOSPITAL CLÍNICO
SAN CARLOS

Uptodate en el tratamiento de la infección

Octubre
2008



Gracias por su atención



Hospital Clínico San Carlos



Madrid