

# Tigeciclina en infecciones de piel y tejidos blandos complicadas.

José Yesid Rodríguez<sup>1,\*</sup>, Sandra Liliana Valderrama<sup>2</sup>, Gustavo Roncancio Villamil<sup>3</sup>, Johanna Osorio-Pinzón<sup>4</sup>, Juan Carlos Cataño<sup>5</sup>, María Fernanda Jiménez<sup>6</sup>, Jorge Alberto Cortés<sup>7</sup>, Ernesto Martínez-Buitrago<sup>8</sup>, Leonardo Arévalo Mora<sup>9</sup>, Carlos Arturo Álvarez-Moreno<sup>10</sup>.

## 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 de piel y tejidos blandos (IPTB).

**Materiales y métodos:** se realizó una revisión sistemática de la literatura, seleccionando los metaanálisis y experimentos clínicos controlados (ECCs), los cuales se valoraron utilizando la herramienta SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network.), con el fin de generar tablas de evidencia según GRADE de los estudios de tigeciclina en la indicación de IPTB, para posteriormente utilizar un proceso Delphi modificado para calificar las diferentes recomendaciones.

**Resultados:** la revisión sistemática se incluyeron 9 metaanálisis que incluyeron 5 estudios clínicos aleatorizados con 1873 pacientes, y de ellos 952 asignados al brazo de tigeciclina, no mostró inferioridad frente a los comparadores en curación clínica (RR= 0.76 IC95% 0,57 – 1.03), curación microbiológica (RR= 0.92 IC95% 0,61 – 1.38), eventos adversos serios RR 1,41 (IC95%0,97 a 2,35), ni mortalidad RR 1,9 (IC95%0,84 a 4,3). La tigeciclina puede relacionarse con mayor frecuencia de eventos adversos leves de origen gastrointestinal.

**Conclusión:** en pacientes adultos con IPTB, se considera que el uso de tigeciclina en monoterapia en pacientes no críticamente enfermos es equivalente en eficacia a otras opciones terapéuticas antimicrobianas. Se debe considerar especialmente como terapia de ajuste en pacientes con infecciones polimicrobianas.

**Palabras claves:** Tigeciclina, metaanálisis, infección de piel y tejidos blandos, infecciones bacterianas de la piel.

## Tigecycline in complicated skin and soft-tissue infection

### Abstract

**Objective:** To assess current best evidence available to generate recommendations regarding the effectiveness and safety of tigecycline use in adults with skin and soft-tissue infections (SSTIs).

**Materials and methods:** A systematic review of the literature was conducted by selecting meta-analyses and controlled clinical trials (CCTs), which were assessed using the SIGN tool (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) in order to generate evidence tables according to GRADE of studies of tigecycline in the SSTIs indication, and then using a modified Delphi Method to score the different recommendations.

**Results:** Nine meta-analyses were included compounded by five randomized clinical trials with a sample size of 1873 patients, where 952 patients were assigned to tigecycline. The group of patients with tigecycline showed no inferiority to the comparator in clinical cure (RR = 0.76 95% CI 0.57 - 1.03), microbiologic cure (RR = 0.92 95% CI 0.61 - 1.38), serious adverse events RR 1, 41 (95% CI 0.97 to 2.35) or mortality RR 1.9 (95% CI 0.84 to 4.3). Tigecycline may be related to increased frequency of minor adverse events of gastrointestinal origin.

**Conclusion:** In adult patients with SSTIs, it is considered that the use of tigecycline in monotherapy in non-critically ill patients is equivalent in effectiveness to other antimicrobial treatment options. It should be especially considered as an adjustment therapy in patients with polymicrobial infections.

**Key words:** Tigecycline, meta-analyses, skin and soft-tissue infections, bacterial skin infections.

1 Centro de Investigaciones Microbiológicas del Cesar (CIMCE). Hospital Rosario Pumarejo de López. Clínica Médicos S.A. Clínica Laura Daniela, Valledupar, Colombia.  
2 Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá Colombia.  
3 Clínica Cardio VID. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.  
4 Fundación Universitaria Navarra, Neiva, Colombia.  
5 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
6 Hospital Universitario Mayor - MEDERI, Bogotá, Colombia.  
7 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.  
8 Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia.  
9 Centro de expertos para atención Integral IPS, Bogotá, Colombia. Carlos

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

\* Autor para correspondencia.

Centro de Investigaciones Microbiológicas del Cesar (CIMCE). Calle 16 C No 19 D-14, Valledupar, Colombia. Telefono: +573016781781

Recibido: 07/11/2016; Aceptado: 27/12/2016

Cómo citar este artículo: J.Y. Rodríguez, *et al.* Tigeciclina en infecciones de piel y tejidos blandos complicadas. *Infectio* 2017; 21(4): 223-233  
<http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i4.685>

## Introducción

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos (IPTB) constituyen un conjunto de cuadros clínicos con diferente presentación y severidad, que afectan la piel, el tejido celular subcutáneo y el músculo<sup>1,2</sup>. Son altamente incidentes y uno de los primeros motivos de prescripción de antimicrobianos. Su etiología y curso clínico dependen de diferentes factores: estado inmunológico del paciente, localización geográfica, antecedente de trauma y/o cirugía previa, estilo de vida, exposición a mordeduras, uso previo de antibióticos, uso de otros medicamentos, comorbilidad, estado de las barreras protectoras y virulencia del microorganismo. Se han convertido en una causa creciente de consulta a los servicios de urgencias y hospitalización<sup>3,4</sup>, llegando a ser una causa importante de morbi-mortalidad e incremento de los costos en la atención médica, principalmente si se asocian a microorganismos multirresistentes como el *S. aureus* meticilino resistente (SAMR)<sup>5</sup>.

La mayoría de las IPTB son causadas por *Staphylococcus aureus* y estreptococos. *Streptococcus spp* son la principal causa de erisipelas. Las IPTB purulentas son frecuentemente causadas por *S. aureus*. Las celulitis son en su mayoría causadas por estreptococos  $\beta$  hemolítico del grupo A (SBHGA) o *S. aureus*. Estafilococos y estreptococos son la causa más común de infecciones en usuarios de drogas endovenosas. Los bacilos Gram negativos son más comunes en infección de sitio quirúrgico de la pared abdominal, en pacientes inmunosuprimidos o en IPTB de la región perianal. Microorganismos inusuales como anaerobios, micobacterias y hongos pueden ser observados en pacientes inmunocomprometidos o después de inyecciones subcutáneas. Otros microorganismos se asocian a ciertos factores de riesgo como mordedura de animales (*Pasteurella multocida*), contacto con agua dulce (*Aeromonas hydrophila*), contacto con agua salada (*Vibrio vulnificus* y *Chromobacterium violaceum*) entre otros<sup>5</sup>.

En el norte de California se analizaron los registros de pacientes con IPTB de 2009 a 2011, se incluyeron 471,550 episodios de infección, entre los pacientes con cultivo positivo, *S. aureus* fue de lejos el más frecuentemente aislado con 81% de los aislamientos, de estos 46% fueron SAMR, otros agentes aislados fueron SBHGA (10%) y bacterias Gram negativas (14%). Múltiples patógenos fueron identificados en 6% de los cultivos<sup>6</sup>.

En Colombia en un registro multicéntrico de IPTB, que incluyó pacientes que requerían más de 48 horas de hospitalización, el microorganismo más frecuentemente aislado fue *S. aureus* con 23% (n: 261/1134), de los cuales 68.3% fueron SAMR<sup>7</sup>. Otros agentes en importancia fueron: *E. coli* con 6%, *K. pneumoniae* 4%, *S. epidermidis* 4% y *P. aeruginosa* 4%. Los pacientes con aislamientos por Gram negativos fueron frecuentes entre pacientes inmunosuprimidos, con infección perineal y con infección necrotizante.

En un estudio multicéntrico europeo de uso de tigeciclina en pacientes con IPTB se encontraron como principales agentes etiológicos *S. aureus* (52.7%), *E. coli* (18.0%) y *E. faecium* (12.0%). En este estudio la respuesta clínica de los pacientes fue 79.6% (183/230), 82.7% para los pacientes con APACHE II  $\leq 15$ , y 85.1% para pacientes con infección de la comunidad<sup>8</sup>.

Tigeciclina primer representante licenciado de las gliciliclinas, análogas de las tetraciclinas descubiertas en 1993, con la particular propiedad de superar los principales mecanismos de resistencia bacteriana de sus antecesores, tiene aprobación en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos. La dosis estándar de tigeciclina es 100 mg dosis de carga seguido por 50 mg cada 12 horas, en pacientes con IPTB tiene bajas concentraciones en estado estable entre 0.403 mg/L a 0.633 mg/L<sup>9</sup>. La vida media es larga, de 37 a 67 horas y tiene un alto volumen de distribución de 7,2 a 8,6 L/kg con una o múltiples dosis, respectivamente<sup>10</sup>. El parámetro farmacodinámico que define la actividad de tigeciclina es AUC/CIM (área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima). Específicamente en pacientes con IPTB un AUC/CIM  $\geq 17.9$  es un predictor estadísticamente significativo de respuesta clínica (p=0.0376)<sup>11</sup>

El espectro microbiológico de tigeciclina es polimicrobiano, e incluye cocos Gram positivos, bacilos Gram negativos, anaerobios y microorganismos intracelulares como *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.* y *Chlamydia spp.* Es de resaltar su acción sobre microorganismos resistentes como SAMR, enterococo resistente a vancomicina, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* productores de carbapenemasas. Tigeciclina no es activo contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Morganella spp.* y *Providencia spp.*<sup>12</sup>. Los estudios confirman que el espectro polimicrobiano de tigeciclina le permite ser una adecuada alternativa como monoterapia para el manejo de IPTB en pacientes con estabilidad hemodinámica y condición clínica no crítica.

## Materiales y Métodos

Con el fin de generar recomendaciones en el uso clínico de la tigeciclina, se convocó a un proceso de consenso de expertos. Dado el potencial de su uso en infecciones por microorganismos multirresistentes, es de vital importancia evaluar su eficacia real, tanto en los estudios clínicos que llevaron a su licenciamiento como en los ensayos publicados posteriormente a tal fecha.

Para ello, el objetivo del consenso fue generar recomendaciones del uso de tigeciclina en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos subcutáneos. Se tuvo en cuenta como pregunta de investigación: ¿En pacientes adultos con infección de piel y tejidos subcutáneos es no inferior el tratamiento con tigeciclina versus los comparadores antimicrobianos en curación clínica-microbiológica, eventos adversos y mortalidad?

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

Se realizó una planeación de la búsqueda sistemática, utilizando filtros para metaanálisis y revisiones sistemáticas, en Octubre de 2015, utilizando como términos de búsqueda: *Tigecycline [tiab] OR tigecycline [Supplementary Concept], Soft tissue infections [MeSH], Soft tissue 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 la generación de tablas de evidencia.

Se utilizó la información de los metaanálisis relacionada con los desenlaces para infección de piel y tejidos subcutáneos específicamente; esto debido a que los estudios hacían un análisis global de la evidencia en varios escenarios como infección intraabdominal complicada, neumonía adquirida en comunidad, metilino resistencia, y resistencia a vancomicina. Para aquellos desenlaces en los que no se encontró descrita la información de manera adecuada 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)<sup>3-4</sup>. (Tablas 1 y 2)

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 fueron enviadas 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 consenso<sup>13</sup>.

## 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 8.3-9.1: “En pacientes adultos con infección de piel y tejidos blandos (IPTB) complicada se considera que el uso de tigeciclina es equivalente a otras opciones terapéuticas antimicrobianas”.

## Discusión de la evidencia

Las infecciones de piel y tejidos blandos pueden clasificarse según la severidad de los signos y síntomas de infección locales y sistémicos, la presencia de estabilidad hemodinámica y la presencia de comorbilidades<sup>14</sup>.

	Clase	Interpretación clínica
No complicada	1	Infección localizada. No signos o síntomas de toxicidad sistémica. Sin comorbilidades importantes.
Complicada	2	Febril o con signos y síntomas de toxicidad sistémica sin comorbilidades no controladas
	3	Apariencia toxica Comorbilidad no controlada O una infección que amenaza la extremidad
	4	Infección que amenaza la vida

La definición de IPTB complicada que ha sido utilizada para la inclusión de los pacientes en los ensayos que evalúan el uso de tigeciclina, incluye pacientes con eritema o induración > 10 cm, compromiso sistémico, compromiso de tejidos subcutáneos o que requieren intervención quirúrgica. Todos estos estudios excluyeron pacientes con infecciones necrosantes<sup>9,15-19</sup>.

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 9 metaanálisis[20-28] que incluyeron 5 estudios clínicos aleatorizados con 1873 pacientes, y de ellos 952 asignados al brazo de tigeciclina, la cual no mostró inferioridad frente a los comparadores en estos desenlaces, excepto para eventos adversos en donde el grupo de tigeciclina presentó mayor incidencia (tabla 3).

La calidad de la evidencia de los diferentes estudios para cada uno de los desenlaces evaluados es alta, excepto el análisis de mortalidad en donde es moderada (tabla 3). Los metaanálisis revisados no contaron con *funnel plot*, sin embargo no se encontraron sesgos publicación importantes.

**Tabla 1.** Tabla de evidencia resultados de búsqueda sistemática de uso de tigeciclina

Resultados de la búsqueda de los estudios clínicos que evaluaron tigeciclina en Infección de piel y tejidos subcutáneos 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
Shen, 2015	Metaanálisis	Se incluyeron quince ECA con 7689 casos (3909 casos de tigeciclina y 3780 casos de medicamentos de comparación)	TGC vs vancomicina+aztreonam TGC vs ampicilina sulbactam o amoxicilina/clavulanato	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).	Incluido	++
Montravers, 2013	Análisis observacional	De los cinco estudios de observación, la tigeciclina se utilizó para tratar a 254 pacientes con cSSTI, lo que representa el 14,3% de todos los pacientes. El 34,4% estaban en unidades de cuidados intensivos, el 54,5% adquirió la infección en el hospital y el 90,9% tienen al menos un comorbilidad	Eficacia de tigeciclina para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos subcutáneos complicadas en la práctica clínica de la vida real de cinco estudios observacionales europeos	En general, el 79,6% (183/230) de los pacientes que recibieron tratamiento con tigeciclina sola o en combinación mostró curación clínica o mejora sin necesidad de antibióticos adicionales. Las tasas de respuesta clínica variaron de 62,5% en Francia (donde todos los pacientes se encontraban en la UCI) al 93,8% en España-1 (donde sólo un paciente estuvo en la UCI). La tasa de respuesta clínica fue del 85,5% para los pacientes tratados con tigeciclina como terapia de primera línea y de 78,1% para los tratados con tigeciclina como terapia de segunda línea. La tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes con una puntuación más alta (0,15) frente a más baja ( $\leq 15$ ) del APACHE (18,7% frente a 3,5%, respectivamente).	Excluido	-
Heizmann, 2013	Análisis observacional	Este análisis incluyó datos recogidos por los médicos en cinco estudios no intervencionistas, observacionales	Eficacia de la tigeciclina en estudios observacionales	Se registró una respuesta clínica para la mayoría de los pacientes, incluyendo Gram-negativos, <i>E. coli</i> (24/28 pacientes, 85,7%). Aunque el número de pacientes fue bajo para infecciones tales como <i>S. maltophilia</i> , <i>Proteus mirabilis</i> y <i>P. vulgaris</i> , hubo una tasa de respuesta 100,0% en los pacientes que tenía estas infecciones (5/5, 5/5 y 3/3 de los pacientes, respectivamente).	Excluido	-
Guirao, 2013	Análisis observacional	tigeciclina fue prescrito para el tratamiento de 254 pacientes con cSSTI		Hubo 90 EAs documentados en 49 (24,7%) pacientes. 11 pacientes con CSSTI (5,6%) interrumpieron tigeciclina debido a un EA. Se observó una baja frecuencia de eventos adversos gastrointestinales [náuseas (2,0%) y vómitos (0,5%)]. Dentro de los EA's serios los más frecuentes fueron agravamiento de sus condiciones, falla multiorgánica y sepsis. 19 pacientes (9,6%) murieron debido a un EA.	Excluido	-

Prasad, 2012	Metaanálisis, búsqueda realizada en Abril de 2011, no refiere límites de tiempo	Los pacientes fueron ingresados a partir de noviembre de 2002 hasta febrero de 2009. Nueve estudios fueron doble ciego y 4 open label. Tres ensayos estudiaron las infecciones de piel y tejidos subcutáneos.	TGC vs vancomicina+aztreonam TGC vs ampicilina subclavulanato	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 <sup>2</sup> = 0%; P = 0,99). Para el brazo de tigeciclina, la tasa de mortalidad general (cohorte mITT) se incrementó, en comparación con los antibióticos comparadores (RD, 0,7%; 95% confianza intervalo [IC], 0,1 a 1,2; P = 0,01)	Incluido	++
Bally, 2012	Metaanálisis. Medline y Embase via Ovid (hasta el 17 de Mayo 2012)	*Fase 3. 70 vs 23 **Fase 3. 223 vs 213 (TGC vs vancomicina+aztreonam) *** Fase 3. 199 vs 198 (TGC vs vancomicina+aztreonam)	**TGC vs vancomicina+aztreonam ***TGC vs vancomicina+aztreonam	Éxito Clínico * 78,6% vs 87% OR 0,50 (0,9-2,09) MITT, Intención de tratar modificada ** + *** 212/253 (83,8) vs 216/250 (86,4) ---- 203/268 (75,7) vs 196/255 (76,9) OR 0,89 (0,60-1,27)	Incluido	++
Tasina, 2011	Metaanálisis. Búsqueda realizada el 30 de Marzo, 2011	Fueron incluidos 14 ensayos aleatorios con 7400 pacientes. cSSTI 1116	*TGC vs vancomicina+linezolid **+***TGC vs vancomicina+aztreonam	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 (IC95% 1,11-1,88). Todas las causas de la mortalidad fueron mayores en el grupo de tigeciclina que en los grupos de comparación, diferencia no significativa (1,28, IC 95% 0,97-1,69).	Incluido	++
Yahav, 2011	Revisión sistemática y metaanálisis	Se incluyeron 15 ECA con 7654 pacientes que compararon la tigeciclina versus cualquier otro tratamiento de antibióticos para el tratamiento de cualquier infección entre los adultos o niños.	*y** TGC vs vancomicina+aztreonam *** TGC vs Delafloxacina **** TGC vs ampicilina subclavulanato o amoxicilina/clavulanato	La mortalidad global fue mayor con tigeciclina en comparación con otros regímenes [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 altas de fracaso microbiológico (RR 1,13, IC 95%: 0,99 a 1,30). El desarrollo de choque séptico fue significativamente más frecuente con tigeciclina (RR 7,01; IC del 95%: 1,27 a 38,66). La sobreinfección fue significativamente más común con tigeciclina, así como eventos adversos que requirieron la interrupción.	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.	TGC vs vancomicina+aztreonam	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 evaluables [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	Incluido	++

				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.		
Mc Claine, 2010	MetaAnálisis, identificación de estudios entre 1998 a 2008.	identificaron 17 estudios, de los cuales solo 2 incluían TGC: *Fase 3. 223 vs 213 ** Fase 3. 199 vs 198	TGC vs vancomicina+aztreonam	Descripción de la caracterización de todos los estudios encontrados Resultado de estudio en árbol de metaanálisis * OR 3.092 ** OR 0.833	Incluido	+
Diomed, 2009	revisión sistemática de la literatura científica, Referencias citadas en MEDLINE y LILACS	* Fase 3. 199 vs 198 ** Fase 3. 223 vs 213	TGC vs vancomicina+aztreonam	* Tasa de Curación 82% (IC 95% 77-87,9 p<0,001) vs 82,3% (IC 95% 76,3-87,4) **89,7% (IC95& 84,9-93,3 p<0,001 vs 94,4% (IC 95% 90,4-97,1)	Incluido	+
Grolman, 2007	Revisión de la literatura y de búsqueda en MEDLINE. No refiere fechas.	* Fase 3. 199 vs 198 ** Fase 3. 223 vs 214	TGC vs vancomicina+aztreonam	Cura Clínica * 165/199 (82.9% [IC 95% 77.0–87.9%]) vs 209/277 (75.5% [IC 95% 69.9–80.4%]) ** 90/115 (78.3% [IC 95% 69.6–85.4%]) vs 87/113 (77.0% [IC 95% 68.1–84.4%])	Incluido	+
<a href="#">Brink, 2010</a>	Guía: Uso apropiado de tigeciclina	Excluido	Excluido	Excluido	Excluido	-

### Análisis de eficacia clínica

La gráfica 1 contiene 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 IPTB complicadas, ilustrando la no inferioridad de tigeciclina (RR= 0.76 IC95% 0,57 – 1.03). De manera similar, los metaanálisis de Shen F y cols[20] y otros autores[23, 25], no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas que indicaran inferioridad de tigeciclina en IPTB complicadas frente a los antibióticos comparadores (Vancomicina + aztreonam, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, delafloxacina). Estos análisis de no inferioridad de tigeciclina que contrastan con los resultados globales de los metaanálisis publicados 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 los metaanálisis de Prasad<sup>21</sup> y Cai<sup>25</sup> 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), encuentran que la eficacia y seguridad de tigeciclina fueron similares a las de los antibióticos comparadores.

Se concluye, con lo anterior, que tigeciclina es igualmente eficaz a otros antibióticos en el tratamiento de IPTB complicadas.

### Análisis de la curación microbiológica

La gráfica 2 contiene el resumen de los resultados de curación microbiológica de los estudios clínicos aleatorizados en IPTB complicadas, comparando tigeciclina con otros antibióticos, ilustrando la no inferioridad de tigeciclina (RR= 0.92 IC95% 0,61 – 1.38). El metaanálisis de Shen y cols, el único que evalúa separadamente curación microbiológica en IPTB, no reporta tampoco diferencias estadísticamente significativas en este desenlace (RR= 1.00 IC95% 0,67 – 1.49)<sup>20</sup>.

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

### Análisis de Seguridad

En relación a la incidencia de eventos adversos entre el uso de tigeciclina y comparadores (vancomicina + aztreonam, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato o delafloxacina) en IPTB complicadas, se puede observar en la gráfica 3 que el



uso de este medicamento se asocia a una mayor incidencia de eventos adversos con un RR de 1.39 (IC95%1.14 - 1.71). Al analizar eventos adversos serios no se evidencia diferencia estadísticamente significativa RR 1,41 (IC95%0,97 a 2,35) entre tigeciclina y comparadores (figura 4). Otros metaanálisis han evidenciado iguales resultados cuando comparan la unión de todos los eventos adversos y los eventos adversos de origen gastrointestinal (vómito y náusea), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre eventos adversos serios o necesidad de suspensión del medicamento como consecuencia de algún evento adverso<sup>20,23,25</sup>.

Un análisis de cinco estudios observacionales realizados en Europa, del uso de tigeciclina para el tratamiento de IPTB, encontró una baja frecuencia de eventos adversos de origen gastrointestinal (náuseas 2.0% y vómito 0,5%)<sup>29</sup>.

Se concluye que el uso de tigeciclina en pacientes con IPTB complicadas no tiene diferencias estadísticamente significativas con otros comparadores en relación a eventos adversos serios, sin embargo puede asociarse a mayor frecuencia de eventos adversos leves de origen gastrointestinal.

### Análisis de mortalidad

Los metaanálisis seleccionados para revisión no evidenciaron mayor mortalidad en los estudios específicos para IPTB complicadas RR 1,9 (IC95%0,84 a 4,3) (Figura 5). En el metaanálisis de Cai y cols, en los estudios en donde se emplea tigeciclina en indicaciones aprobadas por FDA, los autores tampoco observaron diferencia entre tigeciclina y los comparadores (vancomicina + aztreonam, imipenem-cilastatina, ceftriaxona + metronidazol o levofloxacina) en todas las causas de mortalidad RR 1,47 (IC95% 0,96 a 2,27) o en la mortalidad posiblemente asociada al uso de medicamentos RR 2,06 (IC95%0,20 a 20,85)<sup>25</sup>.

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

### Uso de tigeciclina en el manejo de infecciones de piel y tejidos blandos causadas por SAMR

Existe un incremento en la frecuencia de aislamientos de *S. aureus* meticilinoresistente asociado a la comunidad (SAMR-Co) como causa de infecciones en piel y tejidos blandos, estos reportes son encontrados principalmente en Norteamérica, en donde en algunas ciudades SAMR-Co es actualmente el patógeno más comúnmente cultivado de lesiones cutáneas de pacientes en urgencias<sup>30</sup>. SAMR-Co produce diversas manifestaciones clínicas que van desde el impétigo hasta infecciones severas que amenazan la vida como fascitis necrosante, siendo la forma de presentación más común abscesos (50-75%) y celulitis (25-50%)<sup>31</sup>. Tigeciclina tiene actividad contra SAMR, aunque en las guías de la IDSA del 2014<sup>1</sup> no la mencionan como una opción en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, en el consenso de la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas<sup>2</sup>, la tigeciclina es una opción en el

**Tabla 2.** Descripción de metanálisis incluidos

Metaanálisis	Estudios incluidos	Pacientes	
		Tigeciclina	Comparador
Shen, 2015	Breedt, 2005 <sup>15</sup>	274	269
	Sacchidanand, 2005 <sup>18</sup>	292	281
	Mathews, 2012 <sup>16</sup>	268	263
	O'Riordan, 2015 <sup>17</sup>	20	49
Prasad, 2012 <sup>21</sup>	Breedt, 2005 <sup>15</sup>	274	269
	Sacchidanand, 2005 <sup>18</sup>	292	281
	Mathews, 2012 <sup>16</sup>	209	196
Bally, 2012 <sup>22</sup>	Florescu, 2008 <sup>19</sup>	228	43
	Breedt, 2005 <sup>15</sup>	274	269
	Sacchidanand, 2005 <sup>18</sup>	292	281
Tasina, 2011 <sup>23</sup>	Florescu, 2008 <sup>19</sup>	128	43
	Breedt, 2005 <sup>15</sup>	274	269
	Sacchidanand, 2005 <sup>18</sup>	292	281
Yahav, 2011 <sup>24</sup>	Breedt, 2005 <sup>15</sup>	274	269
	Sacchidanand, 2005 <sup>18</sup>	292	281
	O'Riordan, 2015 <sup>17</sup>	20	49
	McGorven, 2010	268	263
Cai, 2011 <sup>25</sup>	Breedt, 2005 <sup>15</sup>	274	269
	Sacchidanand, 2005 <sup>18</sup>	292	281
Mc Claine, 2010 <sup>26</sup>	Breedt, 2005 <sup>15</sup>	274	269
	Sacchidanand, 2005 <sup>18</sup>	292	281
Diomed, 2009 <sup>27</sup>	Breedt, 2005 <sup>15</sup>	274	269
	Sacchidanand, 2005 <sup>18</sup>	292	281
	Postier, 2004	109	

tratamiento de infecciones por SAMR con el mismo grado de recomendación de vancomicina, linezolid o daptomicina (grado de recomendación A1). En el metaanálisis de Bally y cols, al evaluar los estudios que incluían pacientes hospitalizados con IPTB complicadas causadas por SAMR no encontraron diferencia en la tasa de respuesta clínica de tigeciclina al compararla con vancomicina OR 0,89 (IC95%0,61-1,27)<sup>22</sup>. De igual forma Tsoulas en una revisión de los metaanálisis publicados sobre el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos por SAMR evidencia similar tasa de eficacia clínica y microbiológica al compararla con vancomicina<sup>32</sup>. Heizmann encontró una tasa de éxito en el tratamiento de 94% en IPTB complicadas causadas por SAMR tratadas con tigeciclina<sup>33</sup>.

### Monoterapia con tigeciclina vs terapia combinada en el manejo de infecciones de piel y tejidos blandos

La terapia antibiótica combinada busca en teoría aumentar el espectro de actividad antimicrobiana, prevenir la emergencia de resistencia, sinergismo y disminución de la mortalidad. En el caso de infecciones por cocos Gram positivos se utiliza

**Tabla 3.** Tigeciclina comparado con agentes antimicrobianos en infecciones de piel y tejidos subcutáneos.

Presenta la comparación de la cura clínica, microbiológica, eventos adversos y mortalidad en infección de piel y tejidos subcutáneos entre tigeciclina y los antibióticos comparadores reportados en los estudios clínicos controlados, en los que no se observan diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces evaluados.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de la calidad				Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tigeciclina	los comparadores antimicrobianos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Mortalidad</b>												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	23/962 (2.4%)	8/856 (0.9%)	<b>OR 1.90</b> (0.84 a 4.30)	<b>8 más por 1.000</b> (de 1 menos a 30 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
<b>Curación Clínica</b>												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	558/685 (81.5%)	553/647 (85.5%)	<b>OR 0.76</b> (0.57 a 1.03)	<b>37 menos por 1.000</b> (de 4 más a 84 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<b>Eficacia Microbiológica</b>												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	336/399 (84.2%)	307/360 (85.3%)	<b>OR 0.92</b> (0.61 a 1.38)	<b>11 menos por 1.000</b> (de 36 más a 73 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<b>Eventos adversos</b>												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	656/934 (70.2%)	559/913 (61.2%)	<b>OR 1.39</b> (1.14 a 1.70)	<b>75 más por 1.000</b> (de 31 más a 116 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Eventos adversos serios</b>												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	97/720 (13.5%)	8/856 (0.9%)	<b>OR 1.41</b> (0.97 a 2.35)	<b>4 más por 1.000</b> (de 0 menos a 12 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

terapia combinada para disminuir la síntesis de toxinas (por ejemplo el uso de β-lactámicos + clindamicina en infecciones severas por *S. pyogenes*<sup>34</sup>), ante la presencia de material protésico o biopelícula (por ejemplo vancomicina o daptomicina mas rifampicina mas gentamicina en el caso de endocarditis de válvula protésica por SCN[35]) o como terapia de salvamento en infecciones por SAMR (por ejemplo el uso de vancomicina, daptomicina o fosfomicina combinadas con un B-lactámico en bacteriemia persistente<sup>36</sup>). La terapia combinada en el manejo de infecciones por bacilos Gram negativos no ha mostrado mejoría en desenlaces clínicos, incrementado los costos y toxicidad sin mejoría en términos de sobrevida o emergencia de resistencia<sup>37</sup>. Sin embargo en el manejo de infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes (*A. baumannii* MDR, enterobacterias productoras de BLEE, enterobacterias productoras de KPC, etc.) la combinación de dos o tres medicamentos (tigeciclina, colistina, carbapenémicos, fosfomicina) ha demostrado disminución en la mortalidad<sup>38</sup>.

Varios estudios *in vitro*, modelos de animales y reportes de casos muestran la eficacia de regímenes antimicrobianos que incluyen combinaciones con tigeciclina, muchos de estos estudios involucran microorganismos multirresistentes. Para el

caso de microorganismos Gram positivos, tigeciclina mas rifampicina o daptomicina tiene sinergismo, tanto en estudios *in vitro* como en estudios *in vivo*<sup>39</sup>. Además, la adición de gentamicina a tigeciclina mejora la actividad de esta última contra la biopelícula asociada a *S. aureus*[40]. Para el caso de infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes, las combinaciones más estudiadas involucran el uso de tigeciclina con polimixinas, carbapenémicos y/o amino glucósidos<sup>39</sup>.

Otra ventaja que puede tener tigeciclina en el manejo de pacientes con IPTB complicadas, es en el ajuste de la terapia, en pacientes que han sido llevados a cultivo y tienen aislamientos polimicrobianos que incluyen Gram positivos (incluyendo SAMR y enterococo resistente a vancomicina), enterobacterias (incluyendo productoras de betalactamasas de espectro extendido) y anaerobios, la tigeciclina se puede utilizar en monoterapia y tiene un adecuado cubrimiento de todos los microorganismos.<sup>33,41</sup>

**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.



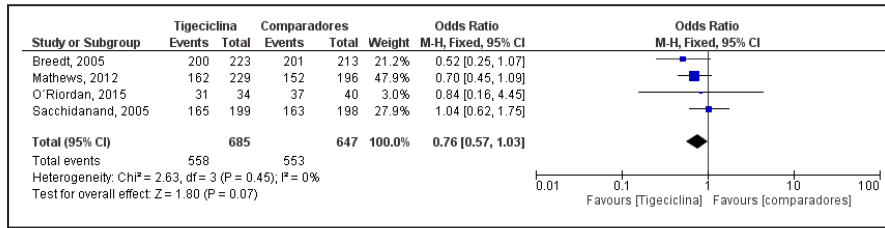


Figura 1. Forest plot de la curación clínica en los pacientes clínicamente evaluables en los estudios clínicos controlados en infección de piel y tejido subcutáneo.

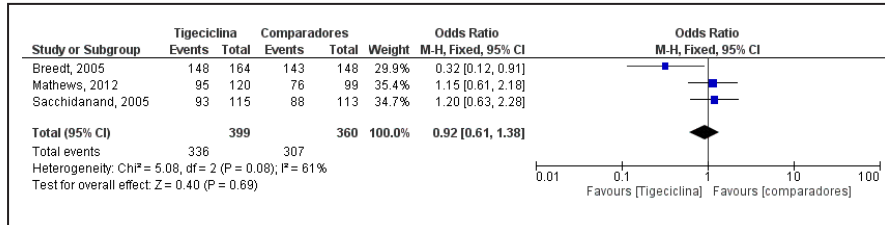


Figura 2. Forest plot de la curación microbiológica en los pacientes clínicamente evaluables en los estudios clínicos controlados en infección de piel y tejido subcutáneo.

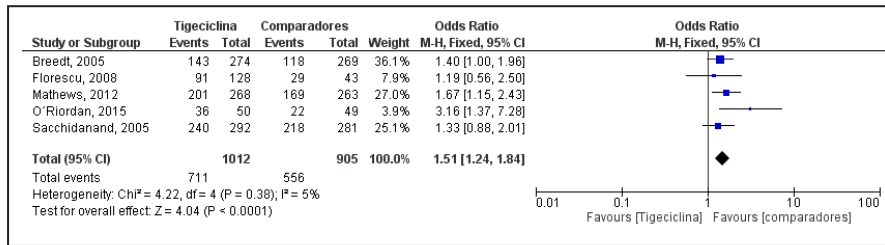


Figura 3. Forest plot de los eventos adversos en los estudios clínicos controlados en infección de piel y tejido subcutáneo.

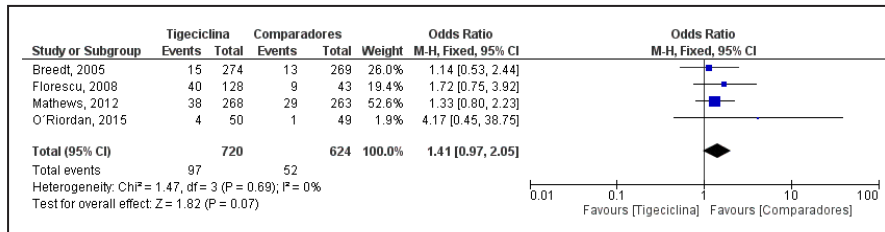


Figura 4. Forest plot de los eventos adversos serios en los estudios clínicos controlados en infección de piel y tejido subcutáneo.

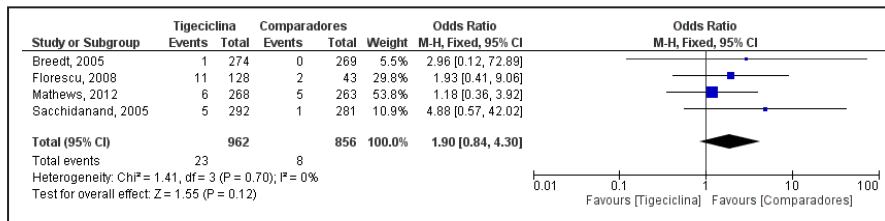


Figura 5. Forest plot de mortalidad en los estudios clínicos controlados en infección de piel y tejido subcutáneo.

## Conflicto de intereses

Todos los autores diligenciaron el formato del ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) para la divulgación de potenciales conflictos de intereses. J Rodríguez, C Álvarez, S Valderrama, G Roncancio y E Martínez han trabajado como speaker de Pfizer S.A.S. J Osorio y S Valderrama como speaker Merck Sharp and Dohme. J Osorio como speaker de Procaps y S Valderrama como speaker Stendhal. El formato de declaración de conflicto de intereses por cada uno de los autores es conservado por los editores.

## 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 en este artículo no aparecen datos que permitan la identificación de los pacientes.

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

**Autoría/colaboradores.** Todos los autores participaron en el diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de resultados, así como en la redacción del manuscrito y aprobaron la versión final.

## Bibliografía

1. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014; 59(2): e10-52.
2. Esposito S, Bassetti M, Borre S, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI): a literature review and consensus statement on behalf of the Italian Society of Infectious Diseases and International Society of Chemotherapy. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 2011; 23(5): 251-62.
3. Edelsberg J, Taneja C, Zervos M, et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerging infectious diseases* 2009; 15(9): 1516-8.
4. Pallin DJ, Egan DJ, Pelletier AJ, Espinola JA, Hooper DC, Camargo CA, Jr. Increased US emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annals of emergency medicine* 2008; 51(3): 291-8.
5. Esposito S, Noviello S, Leone S. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Current opinion in infectious diseases* 2016; 29(2): 109-15.
6. Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC infectious diseases* 2013; 13: 252.
7. Valderrama S, Alvarez Moreno CA, Gualtero S, et al. Multicenter Study of Skin and Soft Tissue Infections Complicated in Hospitalized Patients 2009-2014 in Colombia. *ID WEEK* 2015. San Diego, California 2015.
8. Montravers P, Bassetti M, Dupont H, et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013; 68 Suppl 2: ii15-24.
9. Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients. *Clinical therapeutics* 2004; 26(5): 704-14.
10. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2006; 58(2): 256-65.
11. Meagher AK, Passarell JA, Cirincione BB, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007; 51(6): 1939-45.
12. Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005; 41 Suppl 5: S315-32.
13. Gutierrez GC, Pulido-Álvarez AC, de la Hoz AM, 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. Fundación Santa Fe de Bogotá - Centro de Estudios e Investigación en Salud; [http://gpcminsaludgovco/recursos/Documents/Guia\\_Metodologica\\_Webpdf](http://gpcminsaludgovco/recursos/Documents/Guia_Metodologica_Webpdf), 2014.
14. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2003; 52 Suppl 1: i3-17.
15. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005; 49(11): 4658-66.
16. Matthews P, Alpert M, Rahav G, et al. A randomized trial of tigecycline versus ampicillin-sulbactam or amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *BMC infectious diseases* 2012; 12: 297.
17. O'Riordan W, Mehra P, Manos P, Kingsley J, Lawrence L, Cammarata S. A randomized phase 2 study comparing two doses of delafloxacin with tigecycline in adults with complicated skin and skin-structure infections. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2015; 30: 67-73.
18. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, 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. *International journal of infectious diseases : IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2005; 9(5): 251-61.
19. Florescu I, Beuran M, Dimov R, 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. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2008; 62 Suppl 1: i17-28.
20. 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. *International journal of infectious diseases : IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2015; 39: 25-33.
21. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 54(12): 1699-709.
22. Bally M, Dendukuri N, Sinclair A, Ahern SP, Poisson M, Brophy J. A network meta-analysis of antibiotics for treatment of hospitalised patients with suspected or proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *International journal of antimicrobial agents* 2012; 40(6): 479-95.
23. Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2011; 11(11): 834-44.
24. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2011; 66(9): 1963-71.
25. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2011; 55(3): 1162-72.

26. McClaine RJ, Husted TL, Hebbeler-Clark RS, Solomkin JS. Meta-analysis of trials evaluating parenteral antimicrobial therapy for skin and soft tissue infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010; 50(8): 1120-6.
27. Diomedi PA. [Tigecycline: a systematic review of clinical experience during first years of prescription]. *Revista chilena de infectologia : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia* 2009; 26(2): 114-25.
28. Grolman DC. Therapeutic applications of tigecycline in the management of complicated skin and skin structure infections. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2007; 11 Suppl 1: S7-15.
29. Guirao X, Sanchez Garcia M, Bassetti M, et al. Safety and tolerability of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue and intra-abdominal infections: an analysis based on five European observational studies. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2013; 68 Suppl 2: ii37-44.
30. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The New England journal of medicine* 2007; 357(4): 380-90.
31. Stryjewski ME, Chambers HF. Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008; 46 Suppl 5: S368-77.
32. Tsoulas C, Nathwani D. Review of meta-analyses of vancomycin compared with new treatments for Gram-positive skin and soft-tissue infections: Are we any clearer? *International journal of antimicrobial agents* 2015; 46(1): 1-7.
33. Heizmann WR, Loschmann PA, Eckmann C, von Eiff C, Bodmann KF, Petrik C. Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria. *Infection* 2015; 43(1): 37-43.
34. Wong CJ, Stevens DL. Serious group A streptococcal infections. *The Medical clinics of North America* 2013; 97(4): 721-36, xi-xii.
35. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(15): 1435-86.
36. Kullar R, Sakoulas G, Deresinski S, van Hal SJ. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2016; 71(3): 576-86.
37. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews* 2012; 25(3): 450-70.
38. Kmeid JG, Youssef MM, Kanafani ZA, Kanj SS. Combination therapy for Gram-negative bacteria: what is the evidence? *Expert review of anti-infective therapy* 2013; 11(12): 1355-62.
39. Cai Y, Bai N, Liu X, Liang B, Wang J, Wang R. Tigecycline: Alone or in combination? *Infectious diseases (London, England)* 2016: 1-12.
40. McConeghy KW, LaPlante KL. In vitro activity of tigecycline in combination with gentamicin against biofilm-forming *Staphylococcus aureus*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2010; 68(1): 1-6.
41. Eckmann C, Heizmann W, Bodmann KF, von Eiff C, Petrik C, Loeschmann PA. Tigecycline in the Treatment of Patients with Necrotizing Skin and Soft Tissue Infections Due to Multiresistant Bacteria. *Surgical infections* 2015; 16(5): 618-25.