

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	5
4.1. Metodología.....	5
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	7
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	15
5.Puntos clave.....	18
6.Referencias	19
7.Anexos	21

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En marzo de 2015, tedizolid fosfato (Sivextro[®]) recibió la autorización de la *European Medicines Agency* (EMA)¹, para el tratamiento de pacientes con infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas (ABSSSI).

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC	Tedizolid fosfato. Sivextro [®] . No se ha asignado aún.
Mecanismo de acción	Inhibición de la síntesis proteica bacteriana por unión específica al ARN ribosomal 23S de la subunidad 50S, interfiriendo así, en la formación del complejo de iniciación 70S e impidiendo el proceso de traducción durante la primera fase de la síntesis proteica. Tedizolid fosfato es principalmente activo frente a bacterias Gram-positivas.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas (ABSSSI) en adultos. (EMA, 23/03/2015) ¹
Posología recomendada	200 mg vía oral o perfusión intravenosa una vez al día durante seis días.
Vía de administración	Intravenosa/ Oral.
Presentación	Vial 200 mg/ Comprimidos 200 mg.
Titular de la autorización de comercialización	Cubist (UK) Ltd.

2. Descripción de la enfermedad

Las ABSSSI constituyen un grupo de infecciones de diverso pronóstico que afectan a la piel, anejos cutáneos, tejido celular subcutáneo, fascias y músculo esquelético². Este tipo de infecciones constituyen un motivo frecuente de consulta en el ámbito tanto ambulatorio como hospitalario y, los casos de infecciones complicadas requieren hospitalización en la mayoría de ocasiones³. El espectro clínico es muy heterogéneo, en general, se clasifican como purulentas o no purulentas y, según su gravedad en leves, moderadas o graves⁴.

La *Food and Drug Administration* (FDA)⁵ incorpora en sus recomendaciones para la evaluación clínica de nuevos antibióticos, todas aquellas infecciones con lesiones de una superficie mínima de 75 cm², que estén incluidas en una de las siguientes categorías:

- Celulitis/erisipelas: Infecciones difusas con áreas diseminadas de eritema, edema y/o induración.
- Infecciones de heridas: Infección caracterizada por el drenaje purulento desde una herida rodeada por eritema, edema y/o induración.
- Abscesos cutáneos mayores: Infección caracterizada por una colección purulenta en la dermis o estructuras más profundas, que se acompaña de eritema, edema y/o induración. Al tratarse de un tipo de infección en la que es habitual el drenaje, que puede influir en el resultado del tratamiento, se recomienda que el número de infecciones de este tipo no supere en los ensayos clínicos el 30% del total de los casos incluidos.

La guía de la EMA para la evaluación de antibióticos en infecciones de piel y tejidos blandos^{6, 7}, recomienda, además, para la evaluación de la gravedad de la infección, la presencia de signos o síntomas asociados a un curso agudo del proceso infeccioso.

Aunque en su etiología pueden intervenir virus, parásitos, bacterias y hongos integrantes de la flora saprofita de la piel y mucosas, las infecciones bacterianas son las más frecuentes. Las bacterias más comunes son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios que están implicados en un 38-48 % de los procesos. De todos estos microorganismos, el más prevalente es *S. aureus* en un 43-46%; siendo su variante resistente a meticilina (SARM) uno de los patógenos nosocomiales de mayor importancia y cuyas infecciones invasivas se asocian a una mayor mortalidad y a un coste económico más alto^{8, 9}.

3. Tratamiento de referencia de la patología

El tratamiento de las ABSSSI requiere un abordaje multidisciplinar que incluya tratamiento antibiótico y, en los casos en los que sea necesario, cirugía³. El tratamiento antimicrobiano es inicialmente empírico y está condicionado por los microorganismos que en general colonizan el área afectada, el lugar de adquisición de la infección (nosocomial o comunitaria), la presentación clínica, los factores de riesgo, la recepción previa de antibióticos y el patrón de resistencias microbianas del entorno⁹.

Desde hace unos años, el aumento de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) de vancomicina y la evidencia de trabajos en los que se constata el aumento de muertes debidas a infecciones por SAMR con CMI para vancomicina > 1mg/L, junto a la evidencia de cepas resistentes a glicopéptidos (GISA), han restringido el uso de este tipo de antibióticos frente a infecciones por *Staphylococcus* meticilin-resistentes. Como consecuencia, han tenido que ser considerados otro tipo de fármacos con actividad frente a Gram-positivos (linezolid, daptomicina o tigeciclina) para el tratamiento de ABSSSI producidas por estos gérmenes³.

Según las Guías de Práctica Clínica (GPC)⁴ actuales, para el tratamiento de las ABSSSI habrá que tener en cuenta la localización para considerar medidas higiénicas y de desbridamiento, así como el germen responsable para poder iniciar un tratamiento dirigido. En la actualidad, están surgiendo nuevos antibióticos pertenecientes al grupo de los lipoglicopéptidos (como dalbavancina) que podrían ser alternativas terapéuticas. Tedizolid fosfato, acaba de recibir la autorización de la EMA¹ en su informe del 23 de Marzo de 2015, para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas.

Se realizó una búsqueda (20 de Abril de 2015) de GPC de los últimos cinco años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)* y en las páginas webs de las sociedades científicas americanas [*Infectious Diseases Society of America (IDSA)*] y españolas [*Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*]. Se utilizaron términos libres.

A continuación, se detalla el tratamiento de elección para ABSSSI en pacientes adultos, incluidas las producidas por SAMR, en la única guía localizada:

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA (2014)⁴: Las opciones de tratamiento planteadas por la IDSA están basadas fundamentalmente en el contenido de pus o no y en la gravedad de las mismas. De esta manera, para las infecciones purulentas o no purulentas severas (debidas fundamentalmente a SAMR) tanto en tratamiento empírico como dirigido, recomienda utilizar vancomicina, daptomicina, linezolid, telavancina (nuevo lipoglicopéptido análogo de dalbavancina) o ceftarolina.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Para identificar la evidencia disponible en los últimos tres años sobre eficacia y seguridad de tedizolid fosfato se realizó una búsqueda bibliográfica, con fecha de 20 de Abril de 2015, en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA y la FDA, y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) como el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos y ambos llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para evaluar la calidad metodológica de los ECA seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas (ABSSSI).
Intervención	Tedizolid fosfato
Comparador (es) más apropiado (s)	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina • Teicoplanina • Linezolid • Daptomicina • Tigeciclina • Ceftarolina • Dalbavancina
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días de finalizar el tratamiento) (variable de eficacia exigida por la EMA). • Respuesta clínica temprana* (variable de eficacia exigida por la FDA). • Mortalidad • Estancia Hospitalaria • Erradicación bacteriana (métodos microbiológicos)

	<p><i>*La respuesta clínica temprana se establece en el intervalo de las primeras 48-72 horas desde inicio del tratamiento y se define como:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Cese de la extensión del eritema en el lugar de la infección, comparado con la zona no afectada. -Temperatura $\leq 37,6^{\circ}$ C después de tres medidas consecutivas, espaciada cada una de ellas 6 horas.
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos graves
Diseño	<p>Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotaes [ensayos clínicos aleatorizados (ECA)].</p>

Comentarios:

- **Comparadores:**

El tratamiento estándar aceptado por la GPC más reciente (IDSA)⁹ para el tratamiento de la ABSSSI en pacientes adultos consiste en: vancomicina, linezolid, daptomicina y ceftarolina, por lo que se consideran comparadores activos adecuados.

Teicoplanina, perteneciente al grupo de glucopéptidos, al igual que la vancomicina, está autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos. Así, constituye un comparador aceptable¹¹.

Dalbavancina ha recibido recientemente la aprobación de la EMA para esta indicación¹². No se incluye telavancina como comparador adecuado (pese a aparecer en la guía IDSA) dado que, en la EMA¹³, sólo está aprobada para neumonía nosocomial.

Tigeciclina también está aprobada por la EMA como tratamiento para “Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, excluyendo infecciones de pie diabético”¹⁴, por ello, supone otra alternativa terapéutica a valorar.

- **Variables:**

Una de las cuestiones importantes a tener en cuenta respecto a las variables, son los diferentes criterios de elección de las mismas que presentan la EMA y la FDA.

Las guías de la EMA^{6,7} recomiendan que la valoración principal del efecto debe realizarse en el momento definido en el protocolo, es decir, en la visita de los 7 a 14 días una vez terminado el tratamiento. También hacen referencia a la necesidad de describir los resultados tanto clínicos como microbiológicos. Respecto a los resultados clínicos, estos deben ser clasificados como curación, fallo de tratamiento o indeterminado. La curación la definen como resolución completa de signos y síntomas clínicos, aunque a veces, pueden considerarse otras definiciones como vuelta al estado basal y no requerir más terapia antimicrobiana. En el caso de los resultados microbiológicos, consideran que ha de comprobarse la erradicación o persistencia del agente causal.

Por otra parte, la FDA⁵ considera como variable fundamental la respuesta temprana a las 48-72 horas desde el inicio de la terapia, evidenciándose por ausencia de fiebre ($\leq 37,6^\circ \text{C}$) y cese en la extensión del eritema.

Entre las variables principales medidas tanto en el ensayo pivotal como en los ECA pivotaes de los comparadores considerados se encuentran: respuesta clínica temprana (determinada generalmente por cese de la extensión del eritema y temperatura $\leq 37,6^\circ \text{C}$), erradicación bacteriana, estancia hospitalaria y resolución de signos y síntomas clínicos.

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 21 artículos (14 en *The Cochrane Library* y 7 en *MEDLINE*). No se han identificado informes de evaluación de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis o revisiones sistemáticas que evalúen tedizolid fosfato en la indicación señalada anteriormente. Cumplieron los criterios de inclusión 2 originales.

Por tanto, para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los datos de los ECA pivotaes (ESTABLISH-1 y ESTABLISH-2)^{1, 15,16} en seis tablas, primero las tablas con las características del estudio (tablas 3 y 6), posteriormente con los resultados para las variables de eficacia consideradas (tablas 4 y 7) y por último, aparecen las tablas con los resultados de seguridad (tabla 5 y 8).

ESTABLISH-1 (Prokocimer et al 2013)^{1,15}

Tabla 3. Características de ESTABLISH-1.

Estudio	TR701-112.
Diseño	Fase III, doble ciego, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad. Los pacientes se estratificaron por la presencia o ausencia de fiebre en el momento basal, por la localización geográfica del centro (Norte América, Latinoamérica o Europa) y según el tipo de ABSSSI [celulitis/ erisipelas, absceso cutáneo mayor (máximo un 30% de toda la población de estudio) o heridas].
Duración	Fecha de inicio y fin de estudio: agosto de 2010 hasta septiembre de 2011. Los pacientes se siguieron durante un periodo entre 18-25 días.
Hipótesis	No inferioridad. La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del IC al 95 % fuera mayor del -10 %.
Grupo tratamiento	200 mg de tedizolid fosfato cada 24 horas por vía oral durante 6 días.
Grupo control	600 mg de linezolid cada 12 horas por vía oral durante 10 días.
Variables evaluadas	Variable principal: - Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días de finalizar el tratamiento) en la población por intención de tratar o en la población clínicamente evaluable. Variables secundarias: - Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días de finalizar el tratamiento) en la población por intención de tratar o en la población clínicamente evaluable.

	<p>- Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población por intención de tratar o en la población clínicamente evaluable.</p> <p>- Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población por intención de tratar.</p> <p>Variables de seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Eventos adversos graves <p><i>NOTA: El solicitante presentó un plan estadístico con suficiente potencia como para poder evaluar tanto el objetivo de la EMA como el de la FDA.</i></p>
Descripción del análisis	<p>El tamaño muestral para el estudio fue calculado mediante el método de Farrington–Manning. Se asumió un punto estimado de respuesta temprana del 81 % en cada grupo de tratamiento, un valor alfa de 0,025 y un margen de no inferioridad del 10 %. Se calculó un total de 658 pacientes para obtener una potencia del 90 %.</p> <p>Para evaluar la eficacia se realizaron dos análisis de la población, uno por intención de tratar y otro por población clínicamente evaluable; esta última contempla a todos los pacientes que se incluyeron en el análisis por ITT que completaron el protocolo sin violaciones y que acudieron a las visitas para la evaluación de los objetivos. En el análisis de seguridad se incluyó a aquellos pacientes randomizados y que recibieron al menos una dosis del fármaco. Las pérdidas fueron consideradas como no respondedores.</p>
Criterios de Inclusión	<p>Pacientes de 18 años o mayores, con celulitis, erisipela, abscesos cutáneos mayores, o infecciones de heridas rodeadas de eritema con un área mínima afectada > 75 cm², acompañado por al menos un signo local y regional (linfadenopatías) o sistémico (fiebre ≥ 38° o un recuento de glóbulos blancos ≥ 10000/ μL o < 4000/ μL, o neutrófilos inmaduros > 10 %) de infección y sospecha o confirmación de patógeno Gram-positivo.</p>
Criterios de Exclusión	<p>Infecciones no graves, asociadas a catéter vascular, tromboflebitis o cirugía (no limpia). Pacientes en los que se sospechaba o se había documentado infección por Gram-negativos, a no ser que se tratara de una infección de herida. Además, se excluyeron pacientes que hubieran recibido tratamiento con antibióticos sistémicos o locales con actividad frente a Gram-positivos en las 96 h previas a la primera dosis del fármaco estudiado o aquéllos con fracaso previo a tratamiento del mismo sitio de infección.</p>
Características basales (tedizolid vs. linezolid)	<p>Edad media: 43,6 vs. 43,1 años</p> <p>Sexo (varones), n (%): 204 (61,4) vs. 198 (59,1)</p> <p>Temperatura ≥ 38°, n (%): 56 (16,9) vs. 63 (18,8)</p> <p>Patógeno identificado, n (%): 209 (63) vs. 209 (62,4)</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i>, n (%): 171 (81,8) vs. 175 (83,7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SAMR, n (%): 88 (42,1) vs. 87 (43,1) • SAMS, n (%): 88 (42,1) vs. 87 (43,1) <p>Área infección, cm² (rango): 188 (28,5-5572,8) vs. 190 (27,0-2952,0)</p> <p>Linfadenopatías, n (%): 289 (87,0) vs. 289 (86,3)</p> <p>Recuento de glóbulos blancos ≥ 10.000/ μL o ≤ 4000/ μL, n (%): 140 (42,2) vs. 133 (39,7)</p>

	<p>Porcentaje de neutrófilos inmaduros > 10%, n (%): 12 (3,6) vs. 8 (2,4)</p> <p>Tipo de infección, n (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celulitis/ erisipelas: 135 (40,7) vs. 139 (40,5) • Acceso cutáneo mayor: 86 (30,1) vs. 83 (29,3) • Heridas: 97 (29,2) vs. 98 (29,3)
Seguimiento del tratamiento	<p>Fueron randomizados 667 pacientes, el 90 % de estos finalizó el estudio. 332 pacientes recibieron tedizolid fosfato y 335 linezolid. En el estudio de seguridad se han tenido en cuenta 666 pacientes (uno no recibió la intervención). En el análisis de la población clínicamente evaluable para la variable cura clínica en la visita tras fin de tratamiento se incluyeron 559 pacientes (83,8 %).</p>

Tabla 4. Resultados de eficacia de ESTABLISH-1.

	Tedizolid fosfato	Linezolid	Diferencia absoluta (IC 95 %)
Variable principal			
-Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	284/332 (85,5)	288/335 (86)	- 0.5 (- 5,8 a 4,9)
-Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento en la población CE, n/N (%).	264/279 (94,6)	267/280 (95,4)	- 0.8 (- 4,6 a 3,0)
Variabes secundarias:			
-Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	179/209 (85,6)	181/209 (86,6)	-1 (- 7,6 a 6,0)
-Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población CE, n/N (%).	164/171 (95,9)	169/171 (98,8)	- 2.9 (- 6.7 a 1.3)
-Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	230/332 (69,3)	241/335 (71,9)	-2,6 (-9,6 a 4,2)
-Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población CE, n/N (%).	219/273 (80,2)	232/286 (81,1)	-0,9 (-7,7 a 5,4)
-Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población por ITT, n/N (%).	264/332 (79,5)	266/335 (79,4)	0.1 (- 6,1a 6,2)
n: número de pacientes, N: población total, ITT: población por intención de tratar, CE: clínicamente evaluable, IC: intervalo de confianza			

Tabla 5. Resultados de seguridad de ESTABLISH-1.

Variable	Nº de Pacientes	
	Tedizolid fosfato (N=331)	Linezolid (N=335)
≥ 1 evento adverso relacionado con el tratamiento, n (%)	135 (40,8)	145 (43,3)
≥ 1 evento adverso grave relacionado con el tratamiento, n (%)	5 (1,5)	4 (1,2)
Muertes, n (%)	1 (0,3)	0 (0)
Eventos adversos causantes de la retirada el fármaco, n (%)	2 (0,6)	2 (0,6)
Eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento		
-Náusea, n (%)	28 (8,5)	45 (13,4)
-Dolor de cabeza, n (%)	21 (6,3)	17 (5,1)
-Diarrea, n (%)	15 (4,5)	18 (5,4)
-Abscesos, n (%)	14 (4,2)	8 (2,4)
-Abscesos en las extremidades, n (%)	12 (3,6)	10 (3,0)
-Vómitos, n (%)	9 (2,7)	20 (6,0)
-Celulitis, n (%)	8 (2,4)	8 (2,4)
-Mareo, n (%)	8 (2,4)	7 (2,1)
-Prurito, n (%)	3 (0,9)	8 (2,4)
-Dispepsia, n (%)	2 (0,6)	7 (2,1)

El grupo en tratamiento con tedizolid fosfato presentó menos eventos adversos que el grupo comparador. En ambos grupos, los eventos adversos fueron mayoritariamente leves y moderados. Los más frecuentes fueron los relacionados con el aparato gastrointestinal (16,3 % vs. 25,4 %) seguidos por las infecciones o infestaciones (15,1 % vs. 11,0 %) y las alteraciones del sistema nervioso (10,9 % vs. 9,6 %)

La incidencia de reacciones adversas graves fue baja aunque superior en el grupo de tedizolid fosfato (1,5 % vs. 1,2 %). Se produjo una muerte y fue en el grupo de tedizolid fosfato. Ésta sucedió 49 días después del último día de tratamiento y no se relacionó con el mismo.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgo de sesgo para todos los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹². Ver Anexo I.

ESTABLISH-2 (Moran et al. 2014)^{1,16}

Tabla 6. Características de ESTABLISH-2.

Estudio	TR701-113.
Diseño	Fase III, doble ciego, internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y de no inferioridad. Los pacientes fueron estratificados en función de la localización geográfica y según el tipo de ABSSSI.
Duración	Fecha de inicio y fin de estudio: septiembre de 2011 hasta enero de 2013 Los pacientes se siguieron durante un período entre 18-25 días.
Hipótesis	No inferioridad. La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del IC al 95 % fuera mayor del -10 %.
Grupo tratamiento	200 mg de tedizolid fosfato intravenoso cada 24 horas durante 6 días, pudiendo desescalar a vía oral.
Grupo control	600 mg de linezolid intravenoso cada 12 horas durante 10 días, pudiendo desescalar a vía oral.
Variables evaluadas	<p>Variable principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días de finalizar el tratamiento) en la población por intención de tratar o en la población clínicamente evaluable. <p>Variables secundarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días de finalizar el tratamiento) en la población por intención de tratar o en la población clínicamente evaluable. -Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población por intención de tratar o en la población clínicamente evaluable. - Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población por intención de tratar. <p>Variables de seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos - Eventos adversos graves <p><i>NOTA: El solicitante presentó un plan estadístico con suficiente potencia como para poder evaluar tanto el objetivo de la EMA como el de la FDA.</i></p>
Descripción del análisis	El tamaño muestral para el estudio fue calculado mediante el método de Farrington–Manning. Se asumió un punto estimado de respuesta temprana del 81 % en cada grupo de tratamiento, un valor alfa de 0,025 y un margen de no inferioridad del 10 %. Se calculó un total de 658 pacientes para obtener una potencia del 90 %. Para evaluar la eficacia se realizaron dos análisis de la población, uno por intención de tratar y otro por población clínicamente evaluable; esta última contempla a todos los pacientes que se incluyeron en el análisis por ITT que completaron el protocolo sin violaciones y que acudieron a las visitas para la evaluación de los objetivos. En el análisis de seguridad se incluyó a aquellos pacientes randomizados y que recibieron al menos una dosis del fármaco.

	Las pérdidas fueron consideradas como no respondedores.
Criterios de Inclusión	Pacientes de 12 años o mayores, con ABSSSI (celulitis o erisipela, abscesos cutáneos mayores o infección de herida) con un área de afectación como mínimo de 75 cm ² y en los que se sospeche o este documentada infección por un patógeno Gram-positivo. Además, los pacientes deben presentar al menos un síntoma sistémico o un signo local de infección (linfadenopatías, aumento de la temperatura o un recuento de glóbulos blancos $\geq 10000/\mu\text{L}$ o $< 4000/\mu\text{L}$ o $>10\%$ de neutrófilos inmaduros). En los pacientes con abscesos y heridas, eritema, edema o induración, éstos debían extenderse 5 cm o más desde el borde del absceso o de la herida para cumplir los criterios de inclusión.
Criterios de Exclusión	Se excluyeron los pacientes que habían recibido o fracasado a tratamiento con antibióticos sistémicos o locales con actividad frente a Gram-positivos en las 96 h previas a la primera dosis. También se excluyeron pacientes con infecciones no graves de piel o de sus estructuras, asociadas a catéter protésico o vascular, tromboflebitis, infecciones asociadas a pie diabético, infecciones de quemaduras, infecciones de úlceras, infecciones de cirugía no limpia, bacteriemia conocida en el cribado, shock séptico o sepsis grave, pacientes con historia de infección oportunista con su causa actualmente activa, pacientes que recibieran inmunosupresores de forma crónica o antipiréticos (excluyendo la aspirina en dosis inferiores a 200 mg/día) y pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.
Características basales (tedizolid vs. linezolid)	<p>Edad media: 46 vs. 46 años</p> <p>Sexo (varones), n (%): 225 (68) vs. 214 (64)</p> <p>Temperatura $\geq 38^\circ$, n (%): 103 (31) vs. 97 (29)</p> <p>Patógeno identificado, n (%): 197 (59) vs. 202 (60)</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i>, n (%): 158 (80) vs. 167 (83)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SAMR, n (%): 53 (27) vs. 56 (28) • SAMS, n (%): 105 (53) vs. 111 (55) <p>Área infección cm² (rango): 155,1 (94,7-262) vs. 178,8 (119,4–287)</p> <p>Linfadenopatías, n (%): 235 (71) vs. 235 (70)</p> <p>Recuento de glóbulos blancos $\geq 10.000/\mu\text{L}$ o $\leq 4000/\mu\text{L}$, n (%): 176 (53) vs. 151 (45)</p> <p>Porcentaje de neutrófilos inmaduros $> 10\%$, n/n total (%): 53/328 (16) vs. 40/327 (12)</p> <p>Tipo de infección, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celulitis/ erisipelas: 166 (50) vs. 168 (58) • Acceso cutáneo mayor: 68 (20) vs. 68 (20) • Heridas: 98 (30) vs. 98 (29)
Seguimiento del tratamiento	Fueron randomizados 666 pacientes, el 92,9 % de estos finalizó el estudio. 332 pacientes recibieron tedizolid fosfato y 334 linezolid. En el análisis de la seguridad se han tenido en cuenta el 98,8 % de los pacientes (331 y 327 pacientes). En el análisis de la población clínicamente evaluable para la variable cura clínica en la visita tras fin de tratamiento se incluyeron 537 pacientes (80,6 %).

Tabla 7. Resultados de eficacia de ESTABLISH-2.

	Tedizolid fosfato	Linezolid	Diferencia absoluta (IC 95 %)
Variable principal			
-Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	292/332 (88)	293/334 (87,7)	0,3 (-4,8 a 5,1)
-Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento en la población CE, n/N (%).	268/290 (92,4)	269/280 (96,1)	-3,7 (8,0 a 0,0)
VARIABLES SECUNDARIAS:			
-Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	173/197 (87,8)	179/202 (88,6)	-0,8 (7,4 a 5,5)
-Erradicación microbiológica en la visita tras fin de tratamiento en la población CE, n/N (%).	159/171 (93)	163/168 (97)	-4 (9,7 a 0,4)
-Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población por ITT, n/N (%).	304/332 (92)	301/334 (90)	1,4 (-3,0 a 5,9)
-Curación clínica en la visita al finalizar el tratamiento en la población CE, n/N (%).	272/304 (90)	280/299 (94)	-4,1 (-8,8 a 0,3)
- Respuesta clínica temprana (a las 48-72 h) en la población por ITT, n/N (%).	283/332 (85)	276/334 (83)	2,6 (-3,0 a 8,2)
n: número de pacientes, N: población total, ITT: población por intención de tratar, CE: clínicamente evaluable, IC: intervalo de confianza			

Tabla 8. Resultados de seguridad de ESTABLISH-2.

Variable	Nº de Pacientes	
	Tedizolid fosfato (N=331)	Linezolid (N=327)
≥ 1 evento adverso relacionado con el tratamiento, n (%)	68 (21)	81 (25)
≥ 1 evento adverso grave relacionado con el tratamiento, n (%)	7 (2)	9 (3)
Eventos adversos causantes de la retirada del fármaco, n (%)	1 (0,3)	4 (1,2)
Eventos adversos más comunes	148 (45)	141 (43)
-Náusea, n (%)	26 (8)	36 (11)
-Dolor de cabeza, n (%)	20 (6)	22 (7)
-Abscesos, n (%)	14 (4)	10 (3)
-Diarrea, n (%)	11 (3)	17 (5)
-Vómito, n (%)	10 (3)	17 (5)
-Celulitis, n (%)	9 (3)	6 (2)
-Fatiga, n (%)	8 (2)	7 (2)
-Mareo, n (%)	4 (1)	7 (2)
-Infección micótica vaginal, n (%)	5 (2)	7 (2)
-Infección en lugar de inyección, n (%)	5 (2)	7 (2)

La tasa de incidencia de reacciones adversas fue similar para tedizolid fosfato y linezolid. En ambos grupos, los eventos adversos fueron mayoritariamente leves y moderados. Los más frecuentes fueron náusea, dolor de cabeza, abscesos secundarios, diarrea y vómito. Pocos pacientes tuvieron reacciones en lugar de inyección.

La incidencia de reacciones adversas graves fue baja aunque superior en el grupo de linezolid (2 % vs. 3 %). Se produjo una muerte en cada grupo pero ninguna se relacionó con el tratamiento.

Calidad del ensayo:

En general, el estudio presentó bajo riesgo de sesgo para todos los dominios considerados en la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹². Ver Anexo I.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Dado que las ABSSSI representan un amplio rango de enfermedades tanto la FDA como la EMA, tal y como se indica en la introducción, han establecido parámetros clínicos para centrarnos en aquellas situaciones en las que el efecto de los antibióticos pueda relacionarse de una forma directa con el curso clínico de la enfermedad. En ambos estudios pivotaes, los pacientes se incluyen en base a dichos parámetros clínicos.

Los pacientes incluidos presentaron un bajo porcentaje de infecciones graves, ya que menos del 30 % cumplían los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Además, se excluyeron pacientes con sepsis, bacteriemia y neutropénicos. Por tanto, se desconoce su eficacia en estas situaciones clínicas.

Los ECA pivotaes utilizaron como comparador linezolid. Previsiblemente, tedizolid fosfato presenta mayor actividad frente SARM, de ahí que los ensayos pivotaes se llevaran a cabo en regiones en las que se esperaba una alta prevalencia de SARM. A pesar de esto, sólo del orden del 30-40 % de los pacientes presentaron diagnóstico de infecciones causadas por SARM. En consecuencia, tanto el comparador como el propio uso de tedizolid podrían ser cuestionables, ya que serían adecuados para SARM pero no en el caso de infecciones por *S.aureus* meticilin sensibles, en los que la familia de betalactámicos se consideran generalmente de elección. No obstante, y en base a que ambos estudios se llevaron a cabo en zonas de alta prevalencia SARM, podemos considerar su uso y la elección del comparador aceptable.

En ambos ECA, linezolid se administra durante 10 días. Aunque dicha duración es correcta, la tendencia actual es a acortar el tratamiento. De hecho, la guía IDSA⁴ establece una duración del tratamiento de 5 días para celulitis y erisipelas con evolución favorable.

Una de las fortalezas de ambos estudios es que la variable principal es la exigida por la EMA para la aprobación de los antibióticos: curación clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días de finalizar el tratamiento).

Respecto a la validez interna, la calidad de los ensayos es elevada y no parecen estar sujetos a sesgos.

En cuanto a la validez externa, dado que el tratamiento antimicrobiano está condicionado por el entorno local es difícil de valorar.

Tabla 9. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes adultos diagnosticados de ABSSSI. Se incluyó un bajo porcentaje de pacientes con infección grave.
Intervención	La dosis y la posología [tedizolid fosfato 200mg c/24h (oral o IV)] empleada es la autorizada y aprobada en ficha técnica.
Comparadores	Se utilizó linezolid a las dosis utilizadas en ficha técnica (600 mg c/12h). Éste es un comparador adecuado, recomendado por las guías de práctica clínica. Una cuestión a valorar sería la duración del tratamiento, ha sido de 10 días, y, sin embargo, la tendencia actual es acortar el mismo.

Resultados	Los resultados medidos y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes. En ambos ECA la variable principal se ajusta a las recomendaciones de la EMA.
Entorno	En el tratamiento antibiótico el entorno geográfico y clínico es variable, ya que está condicionado por los factores locales.

Tabla 10. Perfil y gaps de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco						
Justificación para el uso del fármaco:						
Tedizolid fosfato es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas en adultos. Para esta indicación existen distintas alternativas terapéuticas y la ventaja que puede aportar tedizolid fosfato es el régimen posológico, que disminuiría la duración del tratamiento, reduciría las reacciones adversas y facilitaría el manejo extrahospitalario del paciente.						
Indicación del fármaco:						
Tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y partes blandas (ABSSSI) en adultos.						
Población		Intervención		Comparador/es		
Pacientes adultos con ABSSSI (celulitis, erisipelas, infecciones de heridas y abscesos cutáneos mayores).		Tedizolid fosfato (tanto oral como intravenoso) 200 mg c/ 24 h durante 6 días.		Linezolid (tanto oral como intravenoso) 600 mg c/ 12 h durante 10 días.		
Diseños de los estudios:						
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metanálisis y ECA pivotales						
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado- 5	Variable Resultado- 6	Variable Resultado- 7
Curación clínica en la visita tras fin de tratamiento	Respuesta clínica temprana	Mortalidad	Estancia Hospitalaria	Erradicación bacteriana (métodos microbiológicos)	Eventos adversos	Eventos adversos graves
Gaps de evidencia						
Resultados de la evaluación						
Variable Resultado - 1	Variable Resultado- 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado- 6	Variable Resultado- 7
Dos ECA Análisis por ITT, diferencia absoluta (IC95 %): ESTABLISH-	Dos ECA Análisis por ITT, diferencia absoluta (IC95 %): ESTABLIS	No hay estudios	No hay estudios	Dos ECA Análisis por ITT, diferencia absoluta (IC95 %): ESTABLIS	Dos ECA ESTABLIS H-1: 40,8 % grupo tedizolid vs. 43,3 %	Dos ECA ESTABLIS H-1: 1,5 % grupo tedizolid vs. 1,2 %

<p>1: - 0.5 (- 5,8 a 4,9)</p> <p>ESTABLISH- 2: 0,3 (-4,8 a 5,1)</p> <p>Análisis por CE, diferencia absoluta (IC95 %):</p> <p>ESTABLISH- 1: - 0.8 (- 4,6 a 3,0)</p> <p>ESTABLIS- 2: -3,7 (8,0 a 0,0)</p> <p>(Nivel de evidencia 1++).</p>	<p>H-1: 0.1 (- 6,1a 6,2)</p> <p>ESTABLIS H-2: 2,6 (-3,0 a 8,2)</p> <p>(Nivel de evidencia 1++).</p>			<p>H-1: -1 (- 7,6 a 6,0)</p> <p>ESTABLIS H-2: -0,8 (7,4 a 5,5)</p> <p>Análisis por CE, diferencia absoluta (IC95 %):</p> <p>ESTABLIS H-1: - 2.9 (- 6.7 a 1.3)</p> <p>ESTABLIS- 2: -4 (9,7 a 0,4)</p> <p>(Nivel de evidencia 1++).</p>	<p>grupo linezolid.</p> <p>ESTABLIS H-2: 45 % grupo tedizolid vs. 43 % grupo linezolid.</p> <p>(Nivel de evidencia 1++).</p>	<p>grupo linezolid.</p> <p>ESTABLIS H-2: 2 % grupo tedizolid vs. 3 % grupo linezolid.</p> <p>(Nivel de evidencia 1++).</p>
---	---	--	--	--	--	--

5. Puntos clave

Tedizolid fosfato (tanto oral como intravenoso) ha demostrado su eficacia, en base a criterios de no inferioridad, frente a linezolid en el tratamiento de ABSSSI tanto para la variable principal cura clínica en la visita tras fin de tratamiento (a los 7-14 días de finalizar el tratamiento) en la población por ITT y en la población CE, como para las variables secundarias (erradicación microbiológica, curación clínica al finalizar el tratamiento y respuesta clínica temprana). No obstante, se desconoce su eficacia clínica en situaciones clínicas de gravedad (Nivel de evidencia 1++).

El perfil de reacciones adversas de tedizolid fosfato y linezolid es similar. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tedizolid fosfato fueron: gastrointestinales, infecciones o infestaciones y alteraciones en el sistema nervioso (Nivel de evidencia 1++).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹⁷ (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Assessment report. Sivextro® (Tedizolid) [Internet]. Londres: EMA. 22/01/2015 [citado 9 abr 2015]. Sivextro EMEA/H/C/002846/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002846/WC500184803.pdf
2. Ariza J, Gomis M, Barberán J, Gomis M, Barberán J, Sánchez C, et al. Protocolos clínicos SEIMC VI. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. [Internet]. [Madrid]: SEIMC; 2000. [citado 6 abr 2015]. URL: <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos/seimc-procedimientoclinicovi.pdf>
3. Raya-Cruz M, Ferullo I, Arrizabalaga-Asenjo M, Nadal-Nadal A, Diaz-Antolin MP, Garau-Colom M, et al. [Skin and soft-tissue infections in hospitalized patients: epidemiology, microbiological, clinical and prognostic factors]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(3):152-9.
4. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):147-59.
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment [Internet]. [citado 6 abr 2015]. Silver Spring, MD : U.S. FDA; 2013. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071185.pdf>
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. CPMP/EWP/558/95 rev 2. [Internet]. London: EMA; dic 2011 [citado 11 abr 2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003417.pdf
7. European Medicines Agency (EMA). Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data. [Internet]. London: EMA; jun 2012 [citado 11 abr 2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129443.pdf
8. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: review and analysis of the literature. Pharmacoeconomics. 2007;25(9):751-68.
9. Porras-Leal L, Sáenz-Gutierrez A, Calderón-Jiménez P, Gijón-Rodríguez J. Infecciones de piel y partes blandas. En: Capdevila-Morell JA. Protocolos de enfermedades infecciosas.[Internet]. Madrid: SEMI; 2009. [citado 11 feb 2015]. URL: <http://www.fesemi.org/documentos/1354119962/publicaciones/protocolos/enfermedades-infecciosas/capitulo-5.pdf>

10. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [actualizado marzo 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
11. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica. Targocid® (teicoplanina) [Internet]. Madrid: AEMPS; mar 1991 [citado 03 sep 2015]. URL: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58921/FT_58921.pdf
12. European Medicine Agency (EMA). Assessment report. Xydalba® (dalbavancina) [Internet]. Londres: EMA. 18/12/201 [citado 11 abr 2015]. Xydalba EMEA/H/C/002840/0000. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002840/WC500183871.pdf
13. European Medicine Agency (EMA). Assessment report. Vibativ® (telavancina) [Internet]. Londres: EMA. sept 2011 [citado 11 abr 2015]. Vibativ EMEA/H/C/1240. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001240/WC500115363.pdf
14. European Medicine Agency (EMA). CHMP variation assessment report. Tygacil® (tigeciclina) [Internet]. Londres: EMA; jul 2011 [citado 11 abr 2015]. 25p. Procedure Number: EMEA/H/C/000644/II/0057 P46 052. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_Variation/human/000644/WC500183771.pdf
15. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. JAMA. 2013;309(6):559-69.
16. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2014;14(8):696-705.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburg: SIGN; 2014 [citado 11 feb 2015]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰

Dominios	ESTABLISH-1	ESTABLISH-2
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Bajo	Bajo
Ocultamiento de la asignación	Bajo	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal	Bajo	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Poco claro	Bajo
Datos de resultado incompletos	Bajo	Bajo
Notificación selectiva de los resultados	Bajo	Bajo
Otras fuentes de sesgo	Bajo	Bajo
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones ¹⁰ .		

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN¹⁷.

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.