

# Comparación de la actividad *in vitro* de la tigeciclina contra microorganismos causantes de infección en pacientes hospitalizados en Colombia: estudio de evaluación y vigilancia de tigeciclina, TEST

## Comparative *in vitro* activity of tygecycline against infection causing microorganisms among hospitalized patients in Colombia: Evaluation and surveillance study of Tygecycline - T.E.S.T

Ernesto Martínez<sup>1</sup>, Carlos Alquichire<sup>2</sup>, Carlos Pérez<sup>3</sup>, Guillermo Prada<sup>4</sup>, Varinia Rozo<sup>5</sup>, Jorge Larotta<sup>5</sup>

AUTOR RESPONSABLE

Ernesto Martínez Buitrago

### Resumen

**Introducción:** la tigeciclina, el primer representante del grupo de las gliciliclinas, nueva clase de antibióticos, ha sido recientemente introducida en Colombia y no se disponen aún de datos en el país de su actividad *in vitro*.

**Objetivo:** evaluar la actividad *in vitro* de la tigeciclina contra aislamientos clínicos de pacientes hospitalizados en tres hospitales colombianos de tercer nivel.

**Materiales y métodos:** los aislamientos de bacterias aerobias y anaerobias facultativas de pacientes hospitalizados de tres centros de alta complejidad fueron remitidos a un laboratorio de referencia para la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) por el método de microdilución en caldo para la tigeciclina y otros antibióticos. Para los puntos de corte se utilizaron los criterios de interpretación de la CLSI 2006 y para la tigeciclina sugeridos por la FDA.

**Resultados:** la susceptibilidad a la tigeciclina de las cepas evaluadas y sus respectivas CIM<sub>50-90</sub> fueron las siguientes: *Staphylococcus aureus* (n=78), 100%, 0,12 y 0,12 mg/L; *Streptococcus pneumoniae* (n=24) 100%, 0,015 y 0,5 mg/L; *Streptococcus*

*agalactiae* (n=10), 100%, 0,03 y 0,06 mg/L; *Enterococcus spp.* (n=43) 100%, 0,06 y 0,12 mg/L; *Klebsiella pneumoniae* (n=56), 96,4%, 0,5 y 1 mg/L; *Klebsiella oxytoca* (n=15), 93,3%, 0,25 y 2 mg/L; *Escherichia coli* (n=89) 100%, 0,12 y 0,5 mg/L; *Enterobacter cloacae* (n=48), 100%, 0,5 y 2 mg/L; *Serratia marscescens* (n=42) 96,2%, 0,5 y 2 mg/L. Para *Haemophilus influenzae* (n=15) y *Acinetobacter baumannii* (n=36), que no tienen puntos de corte definidos, las CIM<sub>50-90</sub> fueron 0,06 y 0,12 y 0,5 y 2 mg/L, respectivamente. El 100% de los aislamientos productores de beta-lactamasas de espectro extendido de *Escherichia coli* (n=18) y el 94,4% de los de *Klebsiella pneumoniae* (n=18) fueron susceptibles a tigeciclina. Las CIM<sub>50-90</sub> para *Pseudomonas aeruginosa* (n=63) fueron 8 y 16 mg/L.

**Discusión:** la tigeciclina mostró gran actividad *in vitro* contra cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos recuperados de pacientes hospitalizados en Colombia. Dicha actividad fue independiente de la presencia de la resistencia a otros antimicrobianos.

**Palabras clave:** tigeciclina, Colombia, cocos Gram positivos, enterobacterias, Acinetobacter.

<sup>1</sup> Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Clínica San Pedro Claver, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>3</sup> Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>4</sup> Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>5</sup> Wyeth Pharmaceutical, Bogotá, D.C., Colombia.

**Correspondencia:** Hospital Universitario del Valle, Unidad de Epidemiología y Control de Infecciones, Calle 5 N° 36-08, tercer piso, Cali, Colombia. Telefax: (+2) 620 6083 Dirección de correo electrónico: emarbui@yahoo.com

**Fecha de recepción:** 16-01-2008, **Fecha de aceptación:** 21-02-2008

## Abstract

**Introduction:** Tigecycline, the first agent of a new antibiotic class, the glycylcyclines, has been recently introduced in Colombia and there is no local data available regarding its *in vitro* activity.

**Objective:** To evaluate *in vitro* activity of tigecycline on clinically relevant bacterial isolates from hospitalized patients in three institutions in Colombia.

**Methods:** Aerobic and facultative anaerobic isolates from infections in inpatients from the three participant institutions were sent to a central referral laboratory to determine minimal inhibitory concentration (MIC) by microdilution broth method for tigecycline and other antimicrobials. Breakpoints for tigecycline and others antibiotics were adopted from the FDA and the CLSI recommendations, respectively.

**Results:** *in vitro* susceptibility in percentage and MIC<sub>50/90</sub> values were as follows: *Staphylococcus aureus* (n=78) 100%, 0.12/0.12 mg/L; *Streptococcus pneumoniae* (n=24) 100%, 0.015/0.5 mg/L; *Streptococcus agalactiae* (n=10) 100%, 0.03/0.06 mg/L; *Enterococcus spp* (n=43) 100%, 0.06/0.12 mg/L; *Klebsiella pneumoniae* (n=56) 96.4%, 0.5/1 mg/L; *Klebsiella oxytoca* (n=15) 93.3%, 0.25/2 mg/L; *Escherichia coli* (n=89) 100%, 0.12/0.5 mg/L; *Enterobacter cloacae* (n=48) 100%, 0.5/2 mg/L; *Serratia marscescens* (n=42) 96.2%, 0.5/2 mg/L. For *Haemophilus influenzae* (n=15) and *Acinetobacter baumannii* (n=36), which still lack defined breakpoints, MIC<sub>50/90</sub> were 0.06/0.12 and 0.5/2 mg/L, respectively. 100% of extended spectrum betalactamase producers of *Escherichia coli* (n=18) and 94.4% of those of *Klebsiella pneumoniae* (n=18) were susceptible to tigecycline. MIC<sub>50/90</sub> for *Pseudomonas aeruginosa* (n=63) were 8/16 mg/L.

**Discussion:** Tigecycline showed excellent *in vitro* activity against gram positive cocci and gram negative bacilli recovered from hospitalized patients in Colombia regardless of the presence of resistance to others antimicrobial agents.

**Keywords:** Tigecycline, Colombia, Gram positive cocci, enterobacteriaceae, Acinetobacter.

## Introducción

La tigeciclina (9-t-butil-glicil-amido-minociclina) es el primer agente disponible de una nueva clase de antibióticos semi-sintéticos, las gliciliclinas (1-4). Ha demostrado una potente actividad contra una gran variedad de microorganismos patógenos aerobios Gram positivos y Gram negativos y anaerobios, que incluyen *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*

*catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, la mayoría de las enterobacterias y *Bacteroides fragilis*. Su espectro de actividad *in vitro* no se ve afectado por la mayoría de los mecanismos de resistencia a las tetraciclinas y se extiende a microorganismos con resistencia a betalactámicos, carbapenémicos, aminoglucósidos, quinolonas y vancomicina (4-9).

La tigeciclina es bacteriostática y actúa al unirse a la subunidad 30S del ribosoma y bloquear la entrada de moléculas de aminoácido del ARNt al sitio A del ribosoma e impedir la incorporación de residuos de aminoácidos en la cadena polipeptídica en formación. La cadena lateral 9-t-butil-glicilamido unida a una molécula base de minociclina le confiere la capacidad de evadir los dos principales mecanismos determinantes de la resistencia a las tetraciclinas: las bombas de salida y protección ribosómica, lo que resulta en un amplio espectro de actividad antimicrobiana (1-4). La tigeciclina no exhibe actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* y presenta actividad reducida contra miembros de la familia *Proteus spp.*, como *Proteus mirabilis* y *Morganella morganii* (2,4).

Aunque sus indicaciones aprobadas son infecciones complicadas o graves intraabdominales o de piel y tejidos blandos (10-14), su uso está siendo extendido a infecciones causadas por gérmenes multiresistentes al no disponerse frecuentemente de otras alternativas terapéuticas (5,8,15-20).

En Colombia no se dispone de datos de actividad microbiológica de la tigeciclina y el propósito de este estudio es reportar la experiencia colombiana del estudio colaborativo multicéntrico internacional TEST (*Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial*, [www.testsurveillance.com/main.php](http://www.testsurveillance.com/main.php)), de evaluación y vigilancia de la actividad *in vitro* de la tigeciclina comparada con otros antibióticos con actividad similar en aislamientos clínicamente relevantes de microorganismos Gram positivos y bacilos Gram negativos de pacientes hospitalizados en tres centros hospitalarios de Colombia con infecciones adquiridas en la comunidad u hospitalarias.

### Materiales y métodos

Entre el año 2005 y el 2006, en tres hospitales universitarios de alta complejidad de Bogotá, se recolectó un número predefinido por protocolo y no mayor de 200 microorganismos causantes de infección clínica en pacientes hospitalizados por cada una de las instituciones participantes, de acuerdo con el siguiente listado: 15 *S. pneumoniae*, 15 *Enterococcus spp.*, 25 *S. aureus*, 10 *S. agalactiae*, 15 *H. influenzae*, 15 *Acinetobacter spp.*, 25 *E. coli*, 25 *Enterobacter spp.*, 20 *P. aeruginosa*, 10 *Serratia spp.* y 25 *Klebsiella spp.* No se incluyeron aislamientos de *Proteus spp.* Sólo se permitió un aislamiento por paciente proveniente de cualquier sitio de infección y los aislamientos de orina no excedieron el 25% del total por protocolo.

Las cepas con sus respectivos datos demográficos y clínicos del paciente y los locales de susceptibilidad fueron remitidas a un laboratorio central de referencia, el International Health Management Associates, Inc., IHMA (Schaumburg, IL, USA) en concordancia con la reglamentación internacional de la IATA, para confirmar su identidad y realizar pruebas de susceptibilidad antimicrobiana mediante la determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) 50 y 90 por el método de microdilución en caldo y análisis de la información.

Como control de calidad se utilizaron las cepas recomendadas por el *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI, (22) *E. coli* ATCC 25922, *H. influenzae* ATCC 49766 y 49247, *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 y *S. pneumoniae* ATCC 49619, según fuese requerido.

Se estimó la concentración inhibitoria mínima capaz de inhibir el 50% y 90% de los aislamientos (CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub>, respectivamente). Se analizaron las distribuciones de frecuencias de las CIM y las tablas de porcentaje de susceptibilidad utilizando *Crystal Reports*, versión 8.0.1., una base de datos en formato Microsoft Access 2003.

Se emplearon dos paneles preparados por MicroScan (Dade Behring, Sacramento, CA, USA) para el estudio, el B1020-80W para microorganismos Gram positivos y el B1020-79W para Gram negativos, reconstituidos con el caldo Mueller-Hinton ajustado por catión y los recomendados aditivos para *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* y *H. influenzae* de acuerdo con las recomendaciones del CLSI 2006 (22). Ambos paneles contenían amoxicilina/clavulanato, piperacilina/tazobactam, levofloxacina, ampicilina, ceftriaxona, minociclina, tigeciclina e imipenem. El panel para Gram positivos también incluyó oxacilina, linezolid, vancomicina y penicilina. El panel para Gram negativos adicionó cefepima, ceftazidima y amikacina.

La preparación e incubación del inóculo siguieron las pautas recomendadas por el fabricante. Se utilizaron los criterios de la CLSI 2006 (22) para la interpretación de los resultados de la actividad *in vitro* de los antibióticos comparados y para la tigeciclina se emplearon los puntos de corte sugeridos por la *Food and Drug Administration* (FDA) de acuerdo con el inserto para la tigeciclina (Tygacil 2005, Philadelphia, PA, Wyeth Pharmaceuticals Inc.) (12).

Los resultados para *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Acinetobacter spp.* y *P. aeruginosa* se presentan en mg/L sin interpretación de susceptibilidad, dado que aún no se definen los puntos de corte correspondientes a la tigeciclina para estos microorganismos.

## Resultados

Se obtuvieron 553 cepas, distribuidas en número similar entre las tres instituciones participantes dada la metodología del estudio, correspondientes a 155 cocos Gram positivos y 398 bacilos Gram negativos.

Las tablas 1 y 2 detallan la actividad *in vitro* de la tigeciclina y los antibióticos evaluados comparativamente para los cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos, respectivamente, expresada en términos de porcentajes de susceptibilidad y resistencia, CIM<sub>50</sub>, CIM<sub>90</sub> y rango de CIM.

La tigeciclina demostró una excelente actividad contra microorganismos Gram positivos y se reportaron como susceptibles a ella el 100% de los aislamientos obtenidos. Esta actividad fue igual para *S. aureus* sensible y resistente a oxacilina, con CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> de 0,12 y 0,12 mg/L en ambos casos. *S. pneumoniae* mostró alta susceptibilidad, incluidos los aislamientos con sensibilidad disminuida a la penicilina (n=10, 41,7%), con CIM<sub>50/90</sub> de tigeciclina muy bajas (0,015 y 0,5 mg/L) (tabla 1). De igual modo, la CIM<sub>90</sub> fue muy baja ( $\leq 0,5$  mg/L) frente a los enterococos, incluidas las especies resistentes a la ampicilina (n=7, 16,3%) (tabla 3).

De las 261 enterobacterias, todos los aislamientos de *E. coli* (n=89) y *Enterobacter spp.* (n=59) fueron susceptibles a la tigeciclina, mientras que 1 de los 56 de *K. pneumoniae* (1,8%), 1 de 15 de los *K. oxytoca* (6,7%) y 1 de 42 de *S. marcescens* (4,8%) mostraron susceptibilidad intermedia a la tigeciclina, y 1 cepa de *K. pneumoniae* fue resistente. El 100% de las cepas fueron susceptibles a imipenem. De notar, la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) por *E. coli* (20%) y *K. pneumoniae* (31%) no afectó la actividad *in vitro* de la tigeciclina. Fue común la resistencia a las quinolonas, con base en la evaluación de levofloxacina, entre *Enterobacter spp.* (50% para *E. cloacae*), *E. coli* (34,8%) y *K. pneumoniae* (12,5%). Esta resistencia fue mayor en presencia de betalactamasas de espectro extendido: 61,1% de *E. coli* y 38,9% de *K. pneumoniae* productores de BLEE.

Se obtuvieron 36 aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, la mayoría multirresistentes. La mayor susceptibilidad antimicrobiana de los antibióticos comparados fue dada por, en su orden, minociclina (91,7%), levofloxacina (61,1%), imipenem (60%) y amikacina y ceftazidima (58,3% para ambos). No se disponen aún de puntos de corte para *Acinetobacter baumannii*, por lo que el resultado de la CIM no se correlaciona con la interpretación de susceptibilidad *in vitro*. La CIM<sub>50</sub> y la CIM<sub>90</sub> fueron de 0,5 y 2,0 mg/L, respectivamente, con un mínimo de 0,06 y un máximo de 8 mg/L.

TABLA 1.

Actividad *in vitro* de tigeciclina y otros antibióticos contra cocos Gram positivos aislados

ESPECIE	ANTIBIÓTICO	ÍNDICE	SUSCEP.%	INT. %	RES. %	CIM50 (MG/L)	CIM90 (MG/L)	CIM MENOR (MG/L)	CIM MAYOR (MG/L)
Enterococcus avium (n=1)	Amox/Clavul	AMC				16	16	16	16
	Ampicilina	AM	0	0	100	32	32	32	32
	Ceftriaxona	CRX				128	128	128	128
	Imipenem	IPM				32	32	32	32
	Levofloxacin	LEV	0	0	100	64	64	64	64
	Linezolida	LIN	100	0	0	2	2	2	2
	Minociclina	MNO	100	0	0	0,25	0,25	0,25	0,25
	Penicilina	PEN	0	0	100	16	16	16	16
	Piper/Tazob	TAZO				32	32	32	32
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,03	0,03	0,03	0,03
	Vancomicina	VA	0	0	100	64	64	64	64
Enterococcus faecalis (n=32)	Amox/Clavul	AMC				0,5	1	0,25	1
	Ampicilina	AM	100	0	0	1	1	0,12	2
	Ceftriaxona	CRX				64	128	0,5	128
	Imipenem	IPM				1	4	0,5	8
	Meropenem	MEM				4	8	4	8
	Levofloxacin	LEV	84,38	0	15,63	1	16	0,25	64
	Linezolida	LIN	100	0	0	1	2	0,5	2
	Minociclina	MNO	53,13	43,75	3,13	4	8	0,25	16
	Penicilina	PEN	100	0	0	2	2	1	4
	Piper/Tazob	TAZO				2	2	1	16
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,06	0,12	0,03	0,25
Vancomicina	VA	93,75	0	6,25	1	2	0,5	64	
Enterococcus faecium (n=10)	Amox/Clavul	AMC				16	16	0,25	16
	Ampicilina	AM	40	0	60	16	32	1	32
	Ceftriaxona	CRX				128	128	64	128
	Imipenem	IPM				32	32	8	32
	Meropenem	MEM				32	32	32	32
	Levofloxacin	LEV	10	10	80	8	64	1	64
	Linezolida	LIN	100	0	0	2	2	1	2
	Minociclina	MNO	40	20	40	8	16	0,25	16
	Penicilina	PEN	20	0	80	16	16	2	16
	Piper/Tazob	TAZO				32	32	8	32
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,06	0,12	0,03	0,12
Vancomicina	VA	90	0	10	1	2	0,5	64	
Staphylococcus aureus (n=78)	Levofloxacin	LEV	47,44	5,13	47,44	2	8	0,06	64
	Linezolida	LIN	100	0	0	2	2	0,5	4
	Minociclina	MNO	100	0	0	0,25	0,25	0,25	1
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,12	0,12	0,06	0,5
	Vancomicina	VA	100	0	0	0,5	1	0,25	1

Staphylococcus aureus, resistente a oxacilina (n=42)	Levofloxacin	LEV	7,14	4,76	88,1	4	32	0,06	64
	Linezolid	LIN	100	0	0	1	2	0,5	2
	Minociclina	MNO	100	0	0	0,25	0,25	0,25	1
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,12	0,12	0,06	0,5
	Vancomicina	VA	100	0	0	0,5	1	0,25	1
Staphylococcus aureus, sensible a oxacilina (n=36)	Levofloxacin	LEV	94,44	5,56	0	0,12	0,25	0,06	2
	Linezolid	LIN	100	0	0	2	2	0,5	4
	Minociclina	MNO	100	0	0	0,25	0,25	0,25	0,5
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,12	0,5	0,06	0,5
	Vancomicina	VA	100	0	0	0,5	1	0,25	1
Streptococcus agalactiae (n=10)	Amox/Clavul	AMC				0,03	0,03	0,03	0,06
	Ampicilina	AM	100	0	0	0,06	0,06	0,06	0,06
	Ceftriaxona	CRX	100	0	0	0,03	0,06	0,03	0,06
	Imipenem	IPM				0,12	0,12	0,12	0,12
	Levofloxacin	LEV	100	0	0	0,5	0,5	0,25	0,5
	Linezolid	LIN	100	0	0	1	1	0,5	2
	Minociclina	MNO	40	30	30	4	8	0,25	8
	Penicilina	PEN	100	0	0	0,06	0,06	0,06	0,12
	Piper/Tazob	TAZO				0,25	0,25	0,25	1
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,03	0,06	0,015	0,06
Vancomicina	VA	100	0	0	0,25	0,25	0,25	0,25	
Streptococcus pneumoniae (n=24)	Amox/Clavul	AMC	95,83	0	4,17	0,03	0,12	0,03	16
	Ampicilina	AM				0,06	0,25	0,06	32
	Ceftriaxona	CRX	95,83	4,17	0	0,03	0,12	0,03	2
	Imipenem	IPM	81,82	18,18	0	0,12	0,25	0,12	0,5
	Meropenem	MEM	100	0	0	0,12	0,12	0,12	0,12
	Levofloxacin	LEV	95,83	4,17	0	0,5	1	0,06	4
	Linezolid	LIN	100	0	0	0,5	1	0,5	1
	Minociclina	MNO	100	0	0	0,25	0,5	0,25	2
	Penicilina	PEN	58,33	37,5	4,17	0,06	0,25	0,06	16
	Piper/Tazob	TAZO				0,25	0,5	0,25	1
	Tigeciclina	TIG				0,015	0,5	0,008	0,5
	Vancomicina	VA	100	0	0	0,25	0,25	0,12	0,5

TABLA 2.

Actividad *in vitro* de tigeciclina y otros antibióticos contra aislamientos de bacilos Gram negativos

ESPECIE	ANTIBIÓTICO	ÍNDICE	SUSCEP.%	INT. %	RES. %	CIM50 (MG/L)	CIM90 (MG/L)	CIM MENOR (MG/L)	CIM MAYOR (MG/L)
Acinetobacter baumannii (n=36)	Amikacina	AN	58,33	27,78	13,89	16	64	0,5	64
	Amox/Clavul	AMC	SD			64	64	4	64
	Ampicilina	AM				64	64	8	64
	Cefepime	CPE	47,22	8,33	44,44	16	64	0,5	64
	Ceftazidima	CAZ	58,33	8,33	33,33	8	64	8	64
	Ceftriaxona	CRX	11,11	52,78	36,11	32	128	0,5	128
	Imipenem	IPM	60	5,71	34,29	2	32	0,25	32
	Meropenem	MEM	0	100	0	8	8	8	8
	Levofloxacina	LEV	61,11	5,56	33,33	1	16	0,06	16
	Minociclina	MNO	91,67	0	8,33	0,5	4	0,5	32
	Piper/Tazob	TAZO	41,67	16,67	41,67	32	256	0,06	256
Tigeciclina	TIG				0,5	2	0,06	8	
Acinetobacter Iwoffii (n=3)	Amikacina	AN	66,67	0	33,33	4	128	1	128
	Amox/Clavul	AMC				16	64	8	64
	Ampicilina	AM				32	64	16	64
	Cefepime	CPE	66,67	0	33,33	2	64	1	64
	Ceftazidima	CAZ	66,67	0	33,33	8	32	8	32
	Ceftriaxona	CRX	66,67	0	33,33	8	128	4	128
	Imipenem	IPM	66,67	33,33	0	1	8	0,25	8
	Levofloxacina	LEV	66,67	33,33	0	0,12	4	0,015	4
	Minociclina	MNO	100	0	0	0,5	1	0,5	1
	Piper/Tazob	TAZO	66,67	0	33,33	0,12	256	0,12	256
	Tigeciclina	TIG				0,25	0,25	0,25	0,25
Enterobacter aerogenes (n=10)	Amikacina	AN	100	0	0	2	8	1	16
	Amox/Clavul	AMC	0	0	100	64	64	32	64
	Ampicilina	AM	0	10	90	64	64	16	64
	Cefepime	CPE	100	0	0	0,5	8	0,5	8
	Ceftazidima	CAZ	70	10	20	8	32	8	32
	Ceftriaxona	CRX	80	10	10	0,25	16	0,06	128
	Imipenem	IPM	90	0	10	0,5	0,5	0,06	32
	Levofloxacina	LEV	100	0	0	0,03	0,12	0,03	0,12
	Minociclina	MNO	90	10	0	1	2	1	8
	Piper/Tazob	TAZO	80	20	0	4	32	0,5	32
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,5	0,5	0,25	1
Enterobacter agglomerans (n=1)	Amikacina	AN	0	100	0	32	32	32	32
	Amox/Clavul	AMC	0	0	100	64	64	64	64
	Ampicilina	AM	0	0	100	64	64	64	64
	Cefepime	CPE	0	0	100	64	64	64	64
	Ceftazidima	CAZ	0	0	100	32	32	32	32
	Ceftriaxona	CRX	0	0	100	128	128	128	128
	Imipenem	IPM	0	0	100	16	16	16	16
	Levofloxacina	LEV	0	0	100	8	8	8	8

	Minociclina	MNO	100	0	0	4	4	4	4
	Piper/Tazob	TAZO	0	0	100	256	256	256	256
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,25	0,25	0,25	0,25
Enterobacter amnigenus (n=2)	Amikacina	AN	100	0	0	1	8	1	8
	Amox/Clavul	AMC	0	0	100	64	64	64	64
	Ampicilina	AM	0	0	100	64	64	64	64
	Cefepime	CPE	100	0	0	0,5	1	0,5	1
	Ceftazidima	CAZ	50	0	50	8	32	8	32
	Ceftriaxona	CRX	50	50	0	0,12	16	0,12	16
	Imipenem	IPM	100	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5
	Levofloxacina	LEV	50	0	50	0,03	16	0,03	16
	Minociclina	MNO	50	0	50	1	32	1	32
	Piper/Tazob	TAZO	100	0	0	1	16	1	16
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,25	2	0,25	2
Enterobacter cloacae (n=46)	Amikacina	AN	63,04	28,26	8,7	2	32	1	128
	Amox/Clavul	AMC	4,35	6,52	89,13	64	64	4	64
	Ampicilina	AM	0	4,35	95,65	64	64	16	64
	Cefepime	CPE	58,7	0	41,3	4	64	0,5	64
	Ceftazidima	CAZ	39,13	8,7	52,17	32	64	8	64
	Ceftriaxona	CRX	36,96	13,04	50	32	128	0,06	128
	Imipenem	IPM	97,83	0	2,17	0,25	0,5	0,06	32
	Levofloxacina	LEV	47,83	2,17	50	4	16	0,015	16
	Minociclina	MNO	45,65	17,39	36,96	8	32	0,5	32
	Piper/Tazob	TAZO	45,65	19,57	34,78	32	128	0,5	256
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,5	2	0,12	2
Escherichia coli (n=89)	Amikacina	AN	97,75	2,25	0	2	8	0,5	32
	Amox/Clavul	AMC	57,3	25,84	16,85	8	32	0,12	64
	Ampicilina	AM	33,71	0	66,29	64	64	1	64
	Cefepime	CPE	91,01	2,25	6,74	0,5	8	0,5	64
	Ceftazidima	CAZ	83,15	4,49	12,36	8	32	8	64
	Ceftriaxona	CRX	80,9	8,99	10,11	0,06	64	0,06	128
	Imipenem	IPM	97,75	1,12	1,12	0,25	0,5	0,06	32
	Levofloxacina	LEV	56,18	8,99	34,83	0,03	16	0,008	16
	Minociclina	MNO	60,67	14,61	24,72	4	32	0,5	32
	Piper/Tazob	TAZO	91,01	3,37	5,62	1	16	0,25	256
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,12	0,5	0,06	2
Escherichia coli, BLEE, positivo (n=18)	Amikacina	AN	94,44	5,56	0	4	16	0,5	32
	Amox/Clavul	AMC	44,44	38,89	16,67	16	64	2	64
	Ampicilina	AM	0	0	100	64	64	64	64
	Cefepime	CPE	55,56	11,11	33,33	8	64	0,5	64
	Ceftazidima	CAZ	44,44	16,67	38,89	16	64	8	64
	Ceftriaxona	CRX	22,22	27,78	50	32	128	2	128
	Imipenem	IPM	94,44	5,56	0	0,06	1	0,06	8
	Levofloxacina	LEV	11,11	27,78	61,11	8	16	0,5	16

	Minociclina	MNO	38,89	11,11	50	8	32	1	32
	Piper/Tazob	TAZO	88,89	5,56	5,56	2	64	0,25	128
	Tigeciclina	TIG	100	0	0	0,25	1	0,06	2
Haemophilus influenzae (n=15)	Amikacina	AN				8	8	1	8
	Amox/clav	AMC	100	0	0	0,25	2	0,12	2
	Ampicillin	AM	93,33	6,67	0	0,5	1	0,5	2
	Cefepime	CPE	100	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5
	Ceftriaxone	CRX	100	0	0	0,06	0,06	0,06	0,06
	Imipenem	IPM	100	0	0	0,06	0,25	0,06	0,25
	Levofloxacin	LEV	100	0	0	0,015	0,015	0,008	0,015
	Minociclina	MNO	100	0	0	0,5	0,5	0,5	1
	Piper/Tazob	TAZO	100	0	0	0,06	0,06	0,06	0,12
	Tigeciclina	TIG				0,06	0,12	0,008	0,25
Haemophilus influenzae, BL, negativo (n=15)	Amikacina	AN				8	8	1	8
	Amox/clav	AMC	100	0	0	0,25	2	0,12	2
	Ampicillin	AM	93,33	6,67	0	0,5	1	0,5	2
	Cefepime	CPE	100	0	0	0,5	0,5	0,5	0,5
	Ceftriaxone	CRX	100	0	0	0,06	0,06	0,06	0,06
	Imipenem	IPM	100	0	0	0,06	0,25	0,06	0,25
	Levofloxacin	LEV	100	0	0	0,015	0,015	0,008	0,015
	Minociclina	MNO	100	0	0	0,5	0,5	0,5	1
	Piper/Tazob	TAZO	100	0	0	0,06	0,06	0,06	0,12
	Tigeciclina	TIG				0,06	0,12	0,008	0,25
Klebsiella oxytoca (n=15)	Amikacina	AN	93,33	0	6,67	2	4	1	64
	Amox/Clavul	AMC	80	6,67	13,33	2	64	1	64
	Ampicilina	AM	0	13,33	86,67	64	64	16	64
	Cefepime	CPE	86,67	6,67	6,67	0,5	16	0,5	64
	Ceftazidima	CAZ	80	0	20	8	32	8	64
	Ceftriaxona	CRX	80	6,67	13,33	0,06	128	0,06	128
	Imipenem	IPM	100	0	0	0,25	0,5	0,06	1
	Meropenem	MEM	100	0	0	0,06	0,12	0,06	0,12
	Levofloxacin	LEV	93,33	0	6,67	0,03	0,5	0,03	16
	Minociclina	MNO	80	6,67	13,33	1	32	0,5	32
	Piper/Tazob	TAZO	93,33	0	6,67	1	8	0,5	256
	Tigeciclina	TIG	93,33	6,67	0	0,25	2	0,12	4
Klebsiella oxytoca, BLEE, positivo (n=3)	Amikacina	AN	66,67	0	33,33	2	64	1	64
	Amox/Clavul	AMC	33,33	0	66,67	64	64	8	64
	Ampicilina	AM	0	0	100	64	64	64	64
	Cefepime	CPE	33,33	33,33	33,33	16	64	2	64
	Ceftazidima	CAZ	0	0	100	32	64	32	64
	Ceftriaxona	CRX	0	33,33	66,67	128	128	32	128
	Imipenem	IPM	100	0	0	0,5	1	0,06	1
	Levofloxacin	LEV	66,67	0	33,33	0,5	16	0,25	16
	Minociclina	MNO	0	33,33	66,67	32	32	8	32
	Piper/Tazob	TAZO	66,67	0	33,33	8	256	2	256
	Tigeciclina	TIG	66,67	33,33	0	2	4	1	4



Klebsiella pneumoniae (n=56)	Amikacina	AN	98,21	1,79	0	1	8	0,5	32
	Amox/Clavul	AMC	58,93	12,5	28,57	8	64	0,5	64
	Ampicilina	AM	0	3,57	96,43	64	64	16	64
	Cefepime	CPE	85,71	3,57	10,71	0,5	32	0,5	64
	Ceftazidima	CAZ	78,57	7,14	14,29	8	64	8	64
	Ceftriaxona	CRX	67,86	10,71	21,43	0,06	128	0,06	128
	Imipenem	IPM	96,3	0	3,7	0,25	0,5	0,06	32
	Meropenem	MEM	100	0	0	0,12	0,12	0,12	0,12
	Levofloxacina	LEV	85,71	1,79	12,5	0,06	8	0,008	16
	Minociclina	MNO	60,71	7,14	32,14	2	16	0,5	32
Piper/Tazob	TAZO	87,5	5,36	7,14	2	64	0,12	256	
Tigeciclina	TIG	96,43	1,79	1,79	0,5	1	0,12	8	
Klebsiella pneumoniae, BLEE, positivo (n=18)	Amikacina	AN	94,44	5,56	0	1	16	0,5	32
	Amox/Clavul	AMC	33,33	22,22	44,44	16	64	8	64
	Ampicilina	AM	0	0	100	64	64	64	64
	Cefepime	CPE	55,56	11,11	33,33	8	64	0,5	64
	Ceftazidima	CAZ	50	5,56	44,44	8	64	8	64
	Ceftriaxona	CRX	5,56	27,78	66,67	128	128	4	128
	Imipenem	IPM	94,44	0	5,56	0,25	2	0,06	16
	Levofloxacina	LEV	55,56	5,56	38,89	0,5	8	0,015	16
	Minociclina	MNO	66,67	0	33,33	2	32	0,5	32
	Piper/Tazob	TAZO	66,67	16,67	16,67	4	256	0,25	256
Tigeciclina	TIG	94,44	5,56	0	0,5	2	0,25	4	
Pseudomonas aeruginosa (n=63)	Amikacina	AN	82,54	4,76	12,7	4	64	2	128
	Amox/Clavul	AMC				64	64	64	64
	Ampicilina	AM				64	64	32	64
	Cefepime	CPE	68,25	14,29	17,46	4	64	0,5	64
	Ceftazidima	CAZ	68,25	7,94	23,81	8	64	8	64
	Ceftriaxona	CRX	4,76	47,62	47,62	32	128	8	128
	Imipenem	IPM	66,67	8,33	25	1	32	0,5	32
	Meropenem	MEM	66,67	0	33,33	2	32	0,25	32
	Levofloxacina	LEV	63,49	11,11	25,4	1	16	0,06	16
	Minociclina	MNO	11,11	19,05	69,84	16	32	2	32
Piper/Tazob	TAZO	80,95	0	19,05	8	128	0,5	256	
Tigeciclina	TIG				8	16	0,5	32	
Serratia marcescens (n=42)	Amikacin	AN	83,33	4,76	11,9	2	64	1	128
	Amox/clav	AMC	4,76	2,38	92,86	64	64	2	64
	Ampicillin	AM	0	0	100	64	64	32	64
	Cefepime	CPE	95,24	2,38	2,38	0,5	4	0,5	64
	Ceftazidime	CAZ	88,1	9,52	2,38	8	16	8	64
	Ceftriaxone	CRX	83,33	11,9	4,76	0,5	16	0,06	128
	Imipenem	IPM	97,56	2,44	0	0,5	1	0,06	8
	Meropenem	MEM	100	0	0	0,12	0,12	0,12	0,12
	Levofloxacina	LEV	80,95	2,38	16,67	0,12	16	0,015	16
	Minociclina	MNO	90,48	4,76	4,76	2	4	0,5	32
Piper/Tazob	TAZO	83,33	7,14	9,52	1	64	0,25	128	
Tigeciclina	TIG	95,24	4,76	0	0,5	2	0,12	4	

TABLA 3.

Porcentaje acumulativo de distribución de CIM para todos los microorganismos

MICROORGANISMO	N	PORCENTAJE ACUMULATIVO DE AISLAMIENTOS INHIBIDOS A UNA DETERMINADA CIM (MG/L)										
		0,008	0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	36				2,78	16,67	44,44	69,44	88,89	94,44	97,22	100
<i>Escherichia coli</i>	89				15,73	52,81	83,15	92,13	98,88	100		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	56					1,79	41,07	80,36	91,07	96,43	98,21	100
<i>Klebsiella oxytoca</i>	15					13,33	66,67	73,33	86,67	93,33	100	
<i>Enterobacter cloacae</i>	46					4,35	19,57	54,35	73,91	100		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	10						20	90	100			
<i>Enterobacter amnigenus</i>	2						50	50	50	100		
<i>Serratia marcescens</i>	42					2,38	9,52	50	80,95	95,24	100	
<i>Haemophilus influenzae</i>	15	6,67	13,33	13,33	53,33	93,33	100					
<i>Staphylococcus aureus</i>	78				46,15	92,31	92,31	100				
<i>Enterococcus faecium</i>	10			30	80	100						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	24	12,5	54,17	75	75	75	87,5	100				
<i>Enterococcus faecalis</i>	32			21,88	65,63	93,75	100					
<i>Enterococcus avium</i>	1			100								
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	3						100					
<i>Escherichia coli</i> (BLEE, positivo)	18				5,56	33,33	50	72,22	94,44	100		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (BLEE, positivo)	18						44,44	72,22	83,33	94,44	100	
<i>Klebsiella oxytoca</i> (BLEE, positivo)	3							33,33	66,67	100		
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1						100					
<i>Haemophilus influenzae</i> (BL, negativo)	15	6,67	13,33	13,33	53,33	93,33	100					
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	42				47,62	95,24	95,24	100				
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	36				44,44	88,89	88,89	100				
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10		10	60	100							

Los 15 aislamientos de *H. influenzae* fueron susceptibles a ampicilina, dado que no se obtuvieron cepas productoras de betalactamasas y presentaron unas CIM<sub>50-90</sub> muy bajas a la tigeciclina (0,06 y 0,12 mg/L), lo cual ilustra la gran potencia y actividad de este antibiótico contra este microorganismo.

Las CIM<sub>50-90</sub> de tigeciclina para los 63 aislamientos de *P. aeruginosa* fueron de 8 y 16 mg/L, respectivamente,

## Discusión

La tigeciclina se ha introducido como una nueva herramienta terapéutica antibiótica de amplio espectro en una era en la que surgen pocas nuevas alternativas antimicrobianas y, en especial, activa contra gérmenes con gran variedad de mecanismos de resistencia (5, 8, 23).

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, le otorgó el registro sanitario a la tigeciclina en octubre de 2005 como un antibiótico alternativo en infecciones graves y complicadas de piel, tejidos blandos o intraabdominales, producidas por gérmenes Gram positivos, Gram negativos, anaerobios y atípicos susceptibles (24).

La tigeciclina ha demostrado ampliamente ser activa contra los gérmenes patógenos usuales asociados con estas infecciones (11, 13, 14); éste es el primer reporte de su actividad contra los microorganismos aislados de infecciones en pacientes hospitalizados en tres instituciones de tercer nivel en Colombia.

Si bien el origen de las cepas evaluadas en este estudio no es sólo de los sitios anatómicos de las indicaciones aprobadas, los resultados obtenidos brindan un sustento microbiológico

importante para el uso clínico de la tigeciclina. La excelente actividad y potencia observada contra *S. aureus*, tanto sensible como resistente a oxacilina, lo confirma como un agente con gran actividad en infecciones graves originadas en la piel y en los tejidos blandos. La alta susceptibilidad observada de los bacilos Gram negativos entéricos respalda su uso en las infecciones polimicrobianas de piel y sus anexos, como la fasciitis necrosante o el pie diabético; así mismo, para las infecciones intraabdominales, generalmente polimicrobianas. Este espectro de acción contra las enterobacteriáceas se complementa con la acción contra los anaerobios de la tigeciclina reportada *in vitro* por Jacobus *et al.* (25) y Edlund *et al.* (26), entre otros, lo cual indica el potencial de la tigeciclina como una opción en la selección de un antibiótico de primera intención o empírico en el tratamiento de estas infecciones.

Los aislamientos de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, patógenos respiratorios por excelencia y, especialmente, en las infecciones adquiridas en la comunidad, fueron inhibidos a CIM<sub>50-90</sub> muy bajas de tigeciclina. Esta potente característica *in vitro*, que corrobora los reportes de otros investigadores (27), se encuentra en correlación con los estudios clínicos de fase III que se desarrollan actualmente sobre la acción de la tigeciclina en la neumonía adquirida en la comunidad y cuyos primeros resultados aún no han sido publicados.

Entre los resultados obtenidos en nuestro estudio cabe resaltar la actividad de la tigeciclina contra los microorganismos que expresan diferentes mecanismos de resistencia, entre ellos *S. aureus* resistente a oxacilina, *Enterococcus spp.* resistente a ampicilina, *E. coli* y *Klebsiella spp.* productores de BLEE y *A. baumannii* multirresistente. No se observó modificación de la susceptibilidad de estos microorganismos a la tigeciclina, lo que corrobora su mecanismo único de acción. Gales (28) en Latinoamérica y otros (8,9,15,20,29,30) han observado estos mismos resultados, sustentando su papel potencial en el manejo clínico de estas infecciones con gérmenes multirresistentes ya reportadas con frecuencia en Colombia y de escasas alternativas terapéuticas en nuestro medio (32-35, 37-39).

Las CIM<sub>50-90</sub> de la tigeciclina para *A. baumannii* de 0,5 y 2,0 mg/L, con 88,9% de las cepas inhibidas a una CIM<sub>≤1</sub> mg/L (tabla 3) indican una potente actividad *in vitro* del antibiótico, que da soporte a los reportes de varios autores (16-19,31) y que se constituye en uno de los aspectos más novedosos

de este nuevo antibiótico, especialmente en Colombia donde la presencia de *A. baumannii* es creciente en las unidades de cuidados intensivos y en los hospitales universitarios y centros de referencia (32-35), y con características de multirresistencia que incluyen los carbapenémicos (32,34). Aun cuando no se dispone de los puntos de corte para la determinación de la susceptibilidad *in vitro* de la tigeciclina contra *A. baumannii*, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la tigeciclina definidas por Agwult *et al.* (36), determinando el índice farmacodinámico de área bajo la curva Vs. CIM como el mejor indicador de la respuesta terapéutica microbiológica, permiten inferir una buena actividad *in vivo* y eficacia en infecciones causadas por este microorganismo. A nivel regional, en los 317 aislamientos de *A. baumannii* evaluados para Latinoamérica del estudio TEST se reportaron CIM<sub>50-90</sub> de 0,5 a 1,0 mg/L (37), muy similares a la experiencia colombiana.

La tigeciclina mostró gran actividad *in vitro* contra los microorganismos aislados de los pacientes hospitalizados en instituciones colombianas con infecciones moderadas a graves de manejo hospitalario, que incluían una amplia variedad de cocos Gram positivos, bacilos Gram negativos entéricos y *Acinetobacter spp.*, independiente de la presencia de mecanismos de resistencia a otros antibióticos. Esta característica *in vitro* amerita ser evaluada en una forma más extensa en Colombia para sustentar definitivamente el uso de la tigeciclina en el tratamiento de las infecciones graves en pacientes de este país.

## Financiación

El estudio TEST es un protocolo de evaluación internacional de la actividad de la tigeciclina financiado por Wyeth Pharmaceuticals, Inc.

## Conflictos de interés

Los autores Ernesto Martínez, Guillermo Prada, Carlos Alchire y Carlos Pérez no expresan ningún conflicto de interés. Los autores Varinia Rozo y Jorge Larotta son empleados de la División Médica de Wyeth Pharmaceuticals en Colombia y esta afiliación se indica en la sección de autoría al inicio del artículo.

# Referencias

- Sum PE, Petersen P. Synthesis and structure-activity relationship of novel glycolcylcline derivatives leading to the discovery of GAR-936. *Bioorg Med Chem Lett*. 1999;9:1459-62.
- Projan SJ. Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycolcylcline antibacterial agent. *Pharmacotherapy*. 2000;20(Pt2):2195-8.
- Zhanel GG, K. Homenuik K, *et al*. The glycolcylclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*. 2004;64:63-88.
- Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, *et al*. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a novel glycolcylcline, the 9-thbutylglyclamido derivative of minocycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:738-44.
- Rossi F, Andreazzi D. Overview of tigecycline and its role in the era of antibiotic resistance. *Braz J Infect Dis*. 2006;10:203-16.
- Abbanat D, Macielag M, Bush K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:379-99.
- Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycolcylcline, GAR-936 tested against 1,203 recent clinical bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;36:19-36.
- Biedenbach DJ, Beach ML, Jones RN. *In vitro* antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic-resistant gram-positive blood stream infection isolates and strains producing extended-spectrum beta-lactamases. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;40:173-7.
- Patel R, *et al*. *In vitro* activity of GAR-936 against vancomycin-resistant enterococci, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;38:177-9.
- Bradford P, Weaver-Sands PT, Petersen PJ. *In vitro* activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials for complicated skin and skin structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Suppl.5):S315-32.
- Postier RG, Green SL, Klein SR, *et al*. 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. *Clin Ther*. 2004;26:704-14.
- Tygacil®. 2005. Tigecycline FDA package insert.
- Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clinical Infect Dis*. 2005;41:354-67.
- Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin. *Clin Inf Dis*. 2005;41:5341-53.
- Petersen PJ, *et al*. *In vitro* and *in vivo* activities of tigecycline (GAR-936), daptomycin, and comparative antimicrobial agents against glycopeptide intermediate *Staphylococcus aureus* and other resistant gram-positive pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2595-601.
- Scheetz MH, Qi C, Warren JR, Postelnick MJ, Zembower T, Obias A, Noskin GA. *In vitro* activities of various antimicrobials alone and in combination with tigecycline against carbapenem-intermediate or -resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:1621-6.
- Hoban DJ, Bouchillon SK, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase producers and multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* throughout the United States and comparative *in vitro* activity of tigecycline, a new glycolcylcline antimicrobial. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57:423-8.
- Pachón-Ibáñez ME, Jiménez-Mejías ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachón J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4479-81.
- Curcio D, Fernández F. *Acinetobacter* spp. susceptibility to tigecycline: a worldwide perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:449-50.
- Cercenado E, Cercenado S, Gomez JA, Bouza E. *In vitro* activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycolcylcline, against vancomycin-resistant enterococci and staphylococci with diminished susceptibility to glycopeptides. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:138-9.
- Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn Microbiol Inf Dis*. 2005;52:181-6.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement. CLSI document M100-S16. Wayne, PA: CLSI; 2006.
- Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3675-81.
- <http://www.invima.gov.co/>. Resolución No. 2005020380 de 24/10/2005 Incompleta
- Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer R, Snyderman DR. *In vitro* activities of tigecycline against the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1034-6.
- Edlund C, Nord CE. *In vitro* susceptibility of anaerobic bacteria to GAR-936, a new glycolcylcline. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6:159-63.
- Fritsche TR, Kirby JT, Jones RN. *In vitro* activity of tigecycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and Gram-positive cutaneous infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;49:201-9.
- Gales A, Jones RN, Andrade S, Pereira A, Sader H. *In vitro* activity of tigecycline, a new glycolcylcline, tested against 1.326 clinical bacterial strains isolated from Latin America. *Brazil J Infect Dis*. 2005;5:348-56.
- Boucher HW, Wennersten CB, Eliopoulos GM. *In vitro* activities of the glycolcylcline GAR-936 against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2225-9.
- Kitzis MD, Ly A, Goldstein FW. *In vitro* activities of tigecycline (GAR-936) against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:366-7.
- Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and *Enterobacteriaceae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Infect*. 2007;55:49-57.
- Villegas MV, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzman AM, Woodford N, Livermore D, Quinn JP. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:2001-4.
- Miranda MC, Pérez F, Zuluaga T, Olivera MR, Correa A, Reyes SL, Villegas MV, Grupo de Resistencia Bacteriana Nosocomial de Colombia. Antimicrobial resistance in gram negative bacteria isolated from intensive care units of Colombian hospitals, WHONET 2003, 2004 and 2005. *Biomédica*. 2006;26:424-33.
- Moreno CA, Rosenthal VD, Olarte N, Gómez WV, Sussmann O, Agudelo JG, Rojas C, Osorio L, Linares C, Valderrama A, Mercado PG, Bernate PH, Vergara GR, Pertuz AM, Mojica BE, Navarrete Mdel P, Romero AS, Henríquez D. Device-associated infection rate and mortality in intensive care units of 9 Colombian hospitals: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:349-56.
- Leal AL, Eslava-Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá. Endemic tendencies and bacterial resistance markers in third-level hospitals in Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública (Bogotá)*. 2006;8(Suppl.1):59-70.
- Agwult KN, MacGowan R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycolcylclines. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:256-65.
- Villegas MV, Correa A, Pérez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP; Colombian Nosocomial Resistance Study Group. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;49:217-22.
- Villegas MV, Correa A, Pérez F, Zuluaga T, Radice M, Gutkind G, Casellas JM, Ayala J, Lolans K, Quinn JP. Colombian Nosocomial Resistance Study Group. CTX-M-12 beta-lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate in Colombia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:629-31.
- Espinal PA, Mantilla JR, Saavedra CH, Leal AL, Alpuche C, Valenzuela EM. Molecular epidemiology of nosocomial infection by extended-spectrum beta-lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Biomédica*. 2004;24:252-61.