

Editorial

Resistencias bacterianas y un nuevo antibiótico: la tigeciclina

M. Gobernado

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia

Existe una preocupación mundial acerca de las enfermedades infecciosas y la dificultad, cada vez más frecuente, de su tratamiento. Esta dificultad se encuentra, sobre todo, en las infecciones causadas por bacterias que han adquirido resistencia a los antibióticos, cuyo número va en aumento. Para combatir algunas de estas enfermedades nos damos cuenta de que el *armamentarium* terapéutico es muy reducido.

Desde hace años estamos inmersos en el problema de la resistencia de las bacterias. Ésta comenzó pronto, pues a poco de introducirse la penicilina ya se detectaron cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes al nuevo antimicrobiano. La resistencia puede ser natural o adquirida; la adquirida se produce por evolución vertical (mutaciones espontáneas en el cromosoma que se transmiten a la descendencia) u horizontal (transmisión de genes de resistencia por conjugación, transducción y transformación). La rapidez de desarrollo de las bacterias, su concentración alta en muchos ambientes y los procesos genéticos determinan la posibilidad de adición de resistencias con facilidad. En la actualidad hay más de veinte especies bacterianas habituales entre nosotros cuya resistencia tiene un efecto negativo en la salud humana, en términos de morbilidad, mortalidad y repercusión económica (1-4). Son de especial preocupación *S. aureus*, *Strepto-*

coccus pneumoniae, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

A poco de disponer de la penicilina ya se detectaron cepas resistentes a ésta (5, 6), y ahora lo son más del 90%. Para combatir esta resistencia se introdujo en 1956 la metilicina (7), pero también al poco tiempo de su lanzamiento se detectaron cepas resistentes, que se extendieron de forma rápida por Europa y Estados Unidos (6, 8). En España, en el año 1987 la resistencia era menor del 2% (9), en 1996 llegaba ya al 18% (10) y posteriormente a más del 25% (11, 12). Para el tratamiento de estas cepas quedó el recurso de los glucopéptidos, pero en 1996 comenzaron a aparecer cepas con sensibilidad intermedia a la vancomicina (VISA o GISA) (13, 14) y a partir de 2002 con resistencia total (VRSA) (15). Algunas de estas cepas ya no son patrimonio exclusivo de las infecciones hospitalarias; también lo son de la comunidad (16-20) y se asocian a mayor mortalidad (1).

Las primeras resistencias a la penicilina de *S. pneumoniae* empezaron a detectarse en Sudáfrica en el año 1967 (21-24), pasando a ser desde entonces un problema mundial (25), ya que los genes que la codifican son fácilmente difundibles de manera horizontal de unos países a otros y entre continentes (26). En España, las primeras cepas con dis-

minución de la sensibilidad se aislaron de bacteriemias y meningitis, a partir de 1978, con un porcentaje inicial que rondaba el 9% (27-29), estabilizándose en los años 1990 alrededor del 35% (30, 31). También se han descrito cepas tolerantes a la vancomicina, que pueden implicar fracaso terapéutico (32, 33); aunque son pocas en porcentaje, en algunos países como Suecia se ha descrito un 2,6% (34).

El amplio uso de la vancomicina en profilaxis, asociado al empleo en animales del glucopéptido avoparcina, hizo que aparecieran cepas de enterococos resistentes a la vancomicina y la teicoplanina. Las primeras cepas resistentes se describieron en Inglaterra y Francia en 1988 (35, 36). En la actualidad, aunque el porcentaje es bajo en Europa (4%) ha aumentado considerablemente en Estados Unidos, tanto en infecciones nosocomiales como comunitarias, alcanzando cifras superiores al 35% para *E. faecalis* y algo menores para *E. faecium* (37-39). Igualmente, un problema preocupante es la aparición de cepas resistentes a los nuevos antibióticos quinupristina-dalfopristina y linezolid (40, 41).

E. coli, uno de los patógenos más comunes en el ser humano, y por otro lado un buen comensal, que causa infecciones urinarias, intestinales, intraabdominales, meningitis, de piel y tejidos blandos, bacteriemias, meningitis y otras, ha adquirido resistencia a diversos antibióticos. La mitad de las cepas son resistentes a las ampicilinas y al cotrimoxazol, un 20% a las fluoroquinolonas, un 15% a amoxicilina-ácido clavulánico y un porcentaje un tanto menor a las cefalosporinas de tercera generación. Además, cepas de esta especie, junto con algunas de los géneros *Citrobacter*, *Klebsiella* y *Enterobacter*, son capaces de producir betalactamasas, tanto cromosómicas como plasmídicas, alarmantes las de espectro extendido (BLEE), que confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos conocidos, incluyendo quinolonas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aunque no a los carbapenemes (42-44). En España, las BLEE eran raras hasta el año 1996 (45), pero según se desprende de publicaciones sucesivas han ido aumentando hasta alcanzar el 16,7% entre los aislamientos de *K. pneumoniae* en algún hospital (46, 47). Un brote epidémico en España, en el año 1993, estuvo causado por una cepa de *K. pneumoniae* productora de dos tipos de BLEE que afectó a 145 enfermos, más de la mitad de los ingresados en una unidad de cuidados intensivos, y se tardó tres años en erradicarlo con las adecuadas medidas de tratamiento y prevención (48). Ahora, en más del 90% de los hospitales españoles se detecta este tipo de enzimas. En los últimos años se está complicando el problema de las BLEE, ya que también se están observando en bacterias procedentes de infecciones adquiridas en la comunidad social, sobre todo en cepas de *E. coli*

aisladas de muestras de orina, y en infecciones por *K. pneumoniae* (49, 50). También se detectan en *E. coli* aisladas de heces de portadores sanos, hasta un 7,5%, con lo cual la extensión de las BLEE es general (47, 51, 52). En el caso concreto de la infección intraabdominal, en un estudio llevado a cabo en 13 hospitales españoles en el año 2003, en 840 enfermos se aislaron 981 enterobacterias, de las cuales el 6% eran productoras de BLEE y el 25% de ellas de origen comunitario (53).

En el ámbito de las cepas multirresistentes hospitalarias hay que incluir especies de los géneros *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* y *Acinetobacter*. Este último es causa frecuente de infecciones adquiridas en el hospital, sobre todo en las unidades de medicina intensiva, y afecta a sujetos debilitados, inmunodeprimidos, sometidos a ventilación mecánica, derivaciones ventriculares, en tratamiento durante largo tiempo con varios antibióticos, produciendo bacteriemia, neumonía, meningitis, infecciones urinarias y otras, con una tasa alta de mortalidad del 25% al 34% en el caso de la bacteriemia y del 40% al 80% en las neumonías nosocomiales (54). No es infrecuente encontrar cepas de *A. baumannii* sensibles únicamente a la asociación ampicilina-sulbactam y a la colistina (54-57).

Ante la resistencia de las bacterias son varias las actitudes a tomar, como hacer un uso más adecuado de los antibióticos, estudiar la prevalencia por áreas de las distintas infecciones, valorar el tipo de enfermos, cambiar los hábitos de la prescripción médica, establecer y utilizar guías de consenso de tratamiento, instaurar programas de vigilancia de las cepas resistentes, profundizar en el conocimiento del poder patógeno, la virulencia y la prevalencia de algunas bacterias, adecuar o crear vacunas, racionalizar el uso de antibióticos en los animales y el medio ambiente, así como recuperar viejos antibióticos y desarrollar nuevos con un diseño que evite la aparición de resistencia en las bacterias.

Diversos organismos y sociedades científicas han dado la voz de alarma sobre el problema de las resistencias bacterianas y el escaso desarrollo de nuevos antibióticos. Así, la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), la *Alliance for the Prudent Use of Antibiotics* (APUA), el *National Health Service* (NHS) inglés, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americanos y otros, se vienen preocupando del tema, vigilando las resistencias, determinando su incidencia y costes relacionados, recomendando el uso racional de los antibióticos, alertando a sus miembros y a los diferentes gobiernos de la situación, promoviendo campañas de alerta y concienciación, promoviendo la educación sanitaria (2, 58-65) y avisando de la necesidad de nuevos antibióticos (66).

Son pocos los fármacos desarrollados últimamente para combatir las bacterias resistentes, línea por la que en general no apuestan las compañías farmacéuticas debido al largo proceso de investigación, problemas de precio y menor rentabilidad que los fármacos dirigidos a otras indicaciones, sobre todo enfermedades crónicas; de hecho, el desarrollo y la aprobación de nuevos antibacterianos ha tenido un decremento de más del 60% en los últimos 20 años (67-76). Los pocos fármacos nuevos están indicados principalmente para infecciones por bacterias grampositivas, entre ellos quinupristina-dalfopristina, linezolid y daptomicina, útiles frente a *S. aureus* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina, pero no exentos de efectos secundarios y también amenazados por la aparición de cepas resistentes (40, 41, 77-82).

El último antibiótico desarrollado para combatir los problemas de resistencia es la tigeciclina. Emparentada con las tetraciclinas, familia con más de 60 años de existencia, se trata de una gliciliciclina derivada de la molécula de la minociclina y, como todas ellas, de amplio espectro antibacteriano. El desarrollo de nuevos derivados de la tetraciclina empezó a principios de la década de 1990 con la incorporación en la posición 9 de la minociclina del radical N,N-dimetilglicilamido, que evita los dos principales mecanismos de resistencia a las tetraciclinas (la protección ribosomal y los condicionados por bombas de expulsión) y mejora el espectro. La optimización final de este radical dio lugar a la tigeciclina (GAR-936 durante la fase de investigación y desarrollo), cuya fórmula empírica es $C_{29}H_{39}N_5O_8$ y el peso molecular 585,65 (83-86). Su comercialización fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) americana con carácter prioritario, el 16 de junio de 2005, y posteriormente por la *European Medicines Agency* (EMA) el 26 de abril de 2006, para el tratamiento empírico en monoterapia de infecciones intraabdominales, de piel y tejidos blandos, tanto hospitalarias como adquiridas en la comunidad, incluyendo apendicitis complicadas, perforaciones y abscesos intraabdominales; infecciones profundas de tejidos blandos, quemaduras y úlceras infectadas. La tigeciclina representa un gran avance en la terapia antimicrobiana ya que es activa frente a bacterias resistentes, tanto grampositivas como gramnegativas.

La actividad de la tigeciclina se ha estudiado ampliamente, tanto *in vitro* como *in vivo*, sobre una gran variedad de patógenos (87-96). Entre los grampositivos aerobios abarca *S. pneumoniae*, incluyendo las cepas resistentes a la penicilina (CMI₉₀ 0,06 mg/l); *S. aureus* (sensibles y resistentes a la meticilina, VISA y VRSA) (CMI₉₀ 0,12 mg/l), *Staphylococcus epidermidis* (sensibles y resistentes a la meticilina) y *Staphylococcus haemolyticus* (CMI₉₀ 0,25 mg/l);

Streptococcus agalactiae, *Streptococcus pyogenes* y el grupo de *Streptococcus anginosus* (*S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*) (CMI₉₀ 0,06 mg/l); *E. faecalis*, *E. faecium*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus* y *Enterococcus gallinarum* (sensibles y resistentes a la vancomicina) (CMI₉₀ 0,06-0,12 mg/l); y *Listeria monocytogenes* (CMI₉₀ 0,12 mg/l) (90, 96-103).

La actividad sobre enterobacterias gramnegativas incluye a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Serratia* spp. y *Aeromonas hydrophila* (CMI₉₀ 0,5-2 mg/ml), con buena actividad sobre las productoras de BLEE (87-89, 92, 93, 96, 99, 103). También es activa sobre *Haemophilus influenzae* (CMI₉₀ 0,6-2 mg/l), *Moraxella catarrhalis*, (CMI₉₀ 0,13-0,2 mg/l), *Pasteurella multocida* e *Eikenella corrodens* (CMI₉₀ 2 mg/l) (104), y algunos no fermentadores como *A. baumannii* (CMI₉₀ 2-8 mg/l), *Stenotrophomonas maltophilia* (CMI₉₀ 2 mg/l), *Burkholderia cepacea*, *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia thailandensis* (57, 105-107). La actividad sobre *P. aeruginosa* y sobre especies de *Proteus* y *Providencia* es limitada (CMI₉₀ >8 mg/l) (92). Tiene acción sobre patógenos intracelulares como *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* y *Legionella pneumophila* (108-110), aunque la actividad sobre esta última especie se reduce por la inactivación de la tigeciclina en el medio de cultivo utilizado para su crecimiento. Frente a micobacterias como *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae* y *Mycobacterium fortuitum* la CMI₉₀ oscila entre ≤0,13 y 0,5 mg/l, sin afectarse por la sensibilidad o la resistencia a las tetraciclinas; *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium marinum* son menos sensibles, con CMI₉₀ de 2 a 32 mg/l (111, 112).

También el espectro es muy amplio sobre las bacterias anaerobias, con CMI₉₀ ≤0,25-6 mg/l, entre ellas *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus* (CMI₉₀ 2-6 mg/l), *Clostridium perfringens* (CMI₉₀ 2 mg/l), *Clostridium difficile* (CMI₉₀ 2 mg/l), y *Peptostreptococcus micros* (113-116).

Existen puntos de corte aprobados por la FDA y por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Teniendo en cuenta algunos datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, los usados en la fase de ensayos clínicos, los existentes en algunos paneles comerciales y otros propuestos por las diferentes agencias reguladoras son los siguientes: ≤0,5 mg/l (S) y ≥0,5 mg/l (R) para *S. aureus* (sensible o resistente a la meticilina), ≤0,25

mg/l (S) y $\geq 0,5$ mg/l (R) para los estreptococos de los grupos A, B, C y G y *E. faecalis* (sensible a vancomicina), y para las enterobacterias, *A. baumannii* y anaerobios ≤ 2 mg/l (S), 4 mg/l (I) y ≥ 16 mg/l (R) (117-120). Los discos usados en el método de difusión incorporan una carga de 15 μ g de tigeclina. Hay que tener en cuenta que los medios de cultivo, sobre todo líquidos, tienen influencia en la CMI de la tigeclina, relacionada con la aireación de los medios (121-123).

La tigeclina, al igual que las tetraciclinas, se une a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano e inhibe la síntesis proteica bloqueando la entrada de las moléculas de aminoacil RNAt en el lugar A, aceptor del ribosoma (124, 125). Es probable que la unión se efectúe en orientación diferente a sus precursores, o que la configuración del ribosoma se vea alterada para dar cabida al voluminoso grupo 9-t-butilglicilamido, lo que determina mayor actividad y menor posibilidad de alterarse por los principales mecanismos de resistencia de las bacterias frente a las tetraciclinas: protección del ribosoma (como genes *tetM* o *tetO*), bombas específicas activas de expulsión para los macrólidos y las tetraciclinas (como tetA-tetE de enterobacterias y *Acinetobacter*, y tetK en *Staphylococcus* spp.), y modificación de la diana (mutaciones de topoisomerasas), frente a las quinolonas (como mutaciones en *gyrA*, *gyrB* y *parC*) (126, 127). La presencia en alguna cepa de *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. y *Morganella* spp. de las complejas bombas de expulsión activa RND de tres componentes eleva la CMI de la tigeclina (128-132).

La tigeclina no se ve afectada por las betalactamasas, incluidas las BLEE, y por ello no se observa resistencia cruzada entre la tigeclina y otros antibióticos.

La acción de la tigeclina se considera bacteriostática, pero tiene actividad bactericida frente a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Neisseria gonorrhoeae* (133, 134). La mayoría de las bacterias resistentes a la doxiciclina son sensibles a la tigeclina.

En los primeros ensayos en modelos animales se vio que la administración oral de tigeclina era unas 50 veces menos potente para prevenir infecciones mortales que la vía intravenosa, y por ello el resto de las investigaciones se han hecho utilizando esta última vía en infusión, en los humanos durante 30 a 60 minutos. Los parámetros farmacocinéticos tras la administración de una sola dosis de 100 mg o dos de 50 mg/12 h son los siguientes: C_{max} (mg/l) con 30 minutos de infusión, 1,45/0,87; C_{max} (mg/l) 0,90/0,63; AUC (mg•h/l), 5,19/nd; AUC_{0-24h} (m•h/l) nd/4,70; C_{min} (mg/l) nd/0,13; $t_{1/2}$ (h) 27,1/42,4; Cl (l/h) 21,8/23,8; Cl_r (ml/min) 38,0/51,0; V_{ss} (l) 568/639 (nd: no disponible). Estos parámetros son semejantes en los sujetos voluntarios

sanos y en los enfermos con infección. La unión a las proteínas plasmáticas es del 71% al 89%. La medición de la cantidad de ¹⁴C-tigeclina en heces y orina indica que un 59% de la dosis administrada es eliminada por excreción biliar y un 33% por orina (sin cambios). La tigeclina se metaboliza poco en el hígado (135-137).

La fase estacionaria de la tigeclina se ha estudiado simultáneamente en plasma y líquido de ampolla cutánea en voluntarios sanos. La penetración en la ampolla es rápida, con un porcentaje del 74% \pm 7% de la concentración sérica y una semivida media unas cuatro veces menor (138). Las concentraciones pulmonares en el líquido de revestimiento epitelial y las células alveolares, después de dosis múltiples, alcanzan concentraciones máximas de 0,37 \pm 0,36 mg/l a las 6 horas, bajando a 0,10 \pm 0,17 mg/l a las 12 horas, y de 15,2 \pm 7,6 mg/l a las 2 horas descendiendo a 6,4 \pm 3,1 mg/l a las 24 horas, respectivamente, lo que supone que en el líquido de revestimiento epitelial la concentración es un 32% más alta que la correspondiente al AUC_{0-12h} en el suero, y en las células alveolares 78 veces más alta (139). La tigeclina penetra bien en los leucocitos polimorfonucleares, con concentraciones intracelulares 20 a 30 veces superiores a las extracelulares (140). Un estudio con una dosis única de 100 mg de tigeclina, en un escaso número de enfermos que iban a ser sometidos a cirugía colorrectal electiva, determinó que a las 4 horas las concentraciones del antibiótico eran 38 veces superiores a las del suero en el tejido de la vesícula biliar, 2,1 en el tejido del colon, 0,58 en el líquido sinovial y 0,35 en el hueso (datos de archivo).

El efecto postantibiótico de la tigeclina está alrededor de 3 horas para *S. aureus*, de 2 a 5 horas para *E. coli* y más de 8 horas para *S. pneumoniae* (117, 136).

La tigeclina se ha probado en diversas infecciones usando modelos experimentales de endocarditis, peritonitis, osteomielitis y comportamiento en biopelículas en ratón y conejo, y de neumonía por *L. pneumophila* en cobaya, con resultados desiguales (110, 141-145).

Desde el punto de vista clínico, los estudios y las indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras, como hemos indicado, se dirigen al tratamiento empírico en monoterapia de las infecciones intraabdominales, de piel y tejidos blandos, tanto hospitalarias como adquiridas en la comunidad, incluyendo apendicitis complicadas, abscesos intraabdominales, infecciones profundas de tejidos blandos, quemaduras y úlceras infectadas, principalmente infecciones graves con sospecha o prueba de estar causadas por bacterias resistentes a otros antibióticos. Los resultados que apoyan esta decisión se basan en diversos ensayos clínicos bien diseñados, inicialmente presentados como comunicaciones a reuniones internacionales y más tarde publicados (146-156).

Hasta la fecha se dispone de los datos suministrados por cinco ensayos clínicos, dos de fase II y tres de fase III. En el primero de ellos, de fase II, en infecciones de piel y tejidos blandos, multicéntrico, aleatorizado y abierto, se incluyeron 160 enfermos con edades entre 18 y 85 años; un grupo recibió 50 mg de tigeciclina por vía intravenosa como dosis de carga y luego 25 mg cada 12 horas (79 enfermos), y el otro 100 mg de tigeciclina por vía intravenosa como dosis de carga y luego 50 mg cada 12 horas (81 enfermos). Ciento nueve fueron valorables para la eficacia clínica y 91 para la eficacia microbiológica. La duración del tratamiento fue de 7 a 14 días. La tasa de curación clínica (enfermos con intención de tratar) y la de erradicación microbiológica (enfermos evaluables) en la visita a los 14-35 días del final del tratamiento fue estadísticamente similar en ambas ramas, 67% y 74%, respectivamente, para la primera, y 56% y 69% para la segunda. La CMI para los patógenos aislados (*S. pyogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis* y *E. faecium*) fue de 0,06-0,5 mg/l (151).

En otro ensayo, de fase III, en enfermos con infecciones de piel y tejidos blandos (la mayoría profundas), aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, que incluyó 564 enfermos, se comparó la tigeciclina con la asociación de vancomicina y aztreonam. De ellos, un grupo recibió tigeciclina en infusión, 100 mg como dosis de carga seguida de 50 mg cada 12 horas, y el otro vancomicina (1 g/12 h por vía intravenosa) más aztreonam (2 g/12 h por vía intravenosa). En la visita final (prueba de cura), a los 12-90 días después de la última dosis, entre los enfermos evaluables la eficacia clínica fue similar en ambos grupos (89,7% para la tigeciclina y 94,4% para vancomicina más aztreonam), así como la microbiológica (84,8% y 93,2%) (152).

En otro ensayo de fase III, también en infecciones de piel y tejidos blandos, multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego, se hizo un cribado y se incluyeron 596 enfermos. Como en el estudio anterior, se hicieron dos grupos y uno recibió tigeciclina en infusión, 100 mg como dosis de carga seguida de 50 mg cada 12 horas, y el otro vancomicina (1 g/12 h) más aztreonam (2 g/12 h), ambos por vía intravenosa, durante 5 a 14 días. De ellos, 573 se valoraron para seguridad, 537 por intención de tratar, 397 se incluyeron en la evaluación de la eficacia clínica y 228 en la microbiológica. La eficacia clínica en los enfermos evaluables fue del 82,9% en el grupo de tigeciclina y del 82,3% en el de vancomicina más aztreonam. Los resultados microbiológicos también fueron similares (153).

En infecciones intraabdominales hay tres estudios, uno de fase II y dos de fase III. El estudio de fase II fue multicéntrico y abierto, con 111 enfermos hospitalizados, de 18

a 80 años de edad, con infección intraabdominal complicada probada, que requerían cirugía y tratamiento antibiótico. Los enfermos recibieron 100 mg como dosis de carga de tigeciclina en infusión, seguida de 50 mg cada 12 horas durante 5 a 14 días. La tasa de cura, en 66 enfermos que cumplieron los criterios de inclusión, en la visita al final del tratamiento, fue del 76%.

Un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, para valorar la eficacia y la seguridad de la tigeciclina en las infecciones intraabdominales, la mayoría apendicitis complicadas, incluyó 817 enfermos y de ellos 404 recibieron tigeciclina, 100 mg como dosis de carga seguida de 50 mg cada 12 horas, cada día, y 413 imipenem (500 mg/6 h), con una duración del tratamiento de 5 a 14 días. La erradicación bacteriológica fue del 91,3% para el grupo de tigeciclina y del 89,9% para el de imipenem. También la curación clínica fue similar en ambos grupos (155).

En el otro ensayo de fase III, también en infecciones intraabdominales, prospectivo, multinacional, aleatorizado y doble ciego, se incluyeron 825 enfermos, de los que fueron valorables 502. El diseño fue similar, pero estratificando los enfermos en función de la puntuación APACHE (<15 o 16 a 31). Los resultados favorables para los enfermos microbiológicamente evaluables fueron del 80,6% para el grupo de tigeciclina y del 82,4% para el de imipenem. Ambos estudios de fase III demuestran que la eficacia de los dos antibióticos es equivalente. Los microorganismos involucrados en estas infecciones abdominales fueron *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *E. faecalis*, grupo *S. anginosus*, *S. aureus*, *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *P. micros* y *C. perfringens* (156).

Estos ensayos demuestran la eficacia clinicomicrobiológica de la tigeciclina, no inferior a la de los antibióticos comparados (vancomicina más aztreonam en infecciones de piel y tejidos blandos e imipenem en infecciones intraabdominales).

Hay datos clínicos, aunque escasos, de la eficacia de la tigeciclina en el tratamiento de las infecciones respiratorias causadas por *A. baumannii* en enfermos sometidos a ventilación mecánica (157).

Hay otros estudios en curso con tigeciclina en la neumonía comunitaria comparándola con levofloxacino, en la neumonía nosocomial frente a imipenem, en infecciones graves por gramnegativos (sin comparación) y en infecciones graves por enterococos resistentes a la vancomicina en comparación con linezolid.

Globalmente, durante la fase de estudios clínicos el 5% de los enfermos tratados con tigeciclina y el 4,8% de los que recibieron los antibióticos comparados fueron retirados de los ensayos debido a efectos adversos (5,3% vanco-

micina más aztreonam y 4,4% imipenem). Los más frecuentes que se observaron con la tigeciclina, como ya sucedía con la minociclina, fueron náuseas (29,5%) y vómitos (19,7%), quizá por un exceso de secreción de serotonina (hecho no confirmado) y más frecuentes en las mujeres.

En los enfermos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A y B) la eliminación sistémica no se altera en el primer caso y se reduce un 25% en el segundo, con prolongación de un 23% de la semivida media, lo que permite no tener que modificar la dosis habitual. En los sujetos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) la eliminación sistémica se reduce un 55%, con prolongación de un 43% de la semivida media, por lo que se aconseja, después de una dosis inicial de 100 mg, bajar a 25 mg cada 12 horas. En los enfermos con insuficiencia renal grave o sometidos a hemodiálisis el perfil farmacocinético de la tigeciclina no se modifica en comparación con los individuos sanos, y por tanto no es necesario modificar la dosis (158, 159). Tampoco es necesario hacer cambios por razón de sexo, raza ni edad (160). Los parámetros farmacocinéticos de la tigeciclina todavía no se han determinado en los menores de 18 años.

Datos prácticos para el uso de la tigeciclina son que se presenta para inyección intravenosa, en cajas de 10 viales, con 5 ml cada uno que contienen 50 mg de polvo liofilizado para ser reconstituido con solución salina al 0,9% o glucosada al 5%. En las bolsas para la infusión intravenosa la concentración de tigeciclina no debe exceder de 1 mg/ml. El líquido de infusión es compatible con dobutamina, dopamina, lidocaína, cloruro potásico, ranitidina y teofilina, pero no es recomendable con amfotericina B, clorpromazina, metilprednisolona ni voriconazol.

En cuanto a interacciones medicamentosas, la tigeciclina, a la dosis estándar recomendada, disminuye ligeramente la C_{max} de la digoxina, pero sin afectar su estado estacionario, medido por los cambios en los intervalos del ECG (161); disminuye el aclaramiento de warfarina R y S en un 40% y un 23%, con incremento de la C_{max} en un 38% y un 43%, y el AUC en un 68% y un 29%, respectivamente. Por ello no es necesario ajustar las dosis de digoxina cuando se administra conjuntamente, y sí es preciso controlar el tiempo de protrombina cuando se administra con warfarina. Por otro lado, se ha visto que la tigeciclina no inhibe el metabolismo por la mayoría de las isoenzimas del citocromo P450 (1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4), por lo que no es de esperar que su administración altere los parámetros de otros fármacos metabolizados o inducidos por estas enzimas.

La tigeciclina está contraindicada en los enfermos con hipersensibilidad a las tetraciclinas, en las mujeres emba-

razadas y en los niños. Hay que señalar el posible efecto sobre la osificación y la dentición, y que no se ha estudiado en las mujeres lactantes ni en los menores de 18 años.

Hay buenas revisiones sobre la eficacia y la seguridad de este antibiótico, que además aportan la opinión de sus autores (162-165).

La tigeciclina puede considerarse el primer antibiótico aprobado de la clase de las glicinas, derivados semisintéticos de la familia de las tetraciclinas, con amplio espectro antibacteriano, incluyendo cepas resistentes a las propias tetraciclinas y estabilidad frente a los mecanismos causantes de la resistencia a las tetraciclinas y otros antibióticos, con buena farmacocinética y eficacia en infecciones intraabdominales y de piel y tejidos blandos, demostradas en ensayos clínicos bien diseñados, con buen perfil de seguridad y tolerabilidad similar a la de los antibióticos comparados en los estudios clínicos (vancomicina más aztreonam, imipenem). A la hora de su introducción en los formularios hospitalarios, que es recomendable, deberá considerarse su uso en adultos, tanto en tratamientos empíricos como dirigidos, en infecciones de piel y tejidos blandos complicadas, sobre todo las de heridas quirúrgicas con sospecha o confirmación de estar involucrados microorganismos resistentes (estafilococos a la meticilina, enterococos a la vancomicina, enterobacterias productoras de carbapenemasas o de BLEE), en abscesos profundos, quemaduras y úlceras infectadas con similares características. En el caso de las infecciones intraabdominales, complicadas o no, para las que se dispone de buenas opciones terapéuticas (piperacilina-tazobactam, carbapenemes), el uso de la tigeciclina se reservaría para los casos de ineficacia de las anteriores. Otra indicación, que ha abierto importantes expectativas pero que requiere confirmación, es el tratamiento de aquellas infecciones, la mayoría en las unidades de medicina intensiva, producidas por *Acinetobacter* multiresistentes productores de carbapenemasas, debido a que cada vez son más frecuentes las cepas que sólo son sensibles a la colistina (tóxica) y a ampicilina-sulbactam (poco eficaz). También estaría indicada en enfermos con sospecha de infecciones polimicrobianas, con alteración de la función renal o insuficiencia hepática, o en los que hayan fracasado otros antibióticos. Finalmente, también puede ser útil en uso pasivo para cualquier otro tipo de infección no aprobada en la ficha técnica causada por bacterias grampositivas multiresistentes, como alternativa al linezolid, cuando este último no esté indicado, o en casos específicos de alergia a otros antibióticos, como los betalactámicos. No está indicada en las infecciones sospechosas de estar causadas por *Pseudomonas*, y su uso en asociación con otros antibióticos todavía no está bien establecido.

BIBLIOGRAFÍA

- Crowcroft, N.S., Catchpole, M. *Mortality from methicillin-resistant Staphylococcus aureus in England and Wales: Analysis of death certificates*. *BMJ* 2002; 325: 1390-1391.
- Levy, S.B. *The challenge of antibiotic resistance*. *Sci Am* 1998; 11: 46-53.
- Cosgrove, S.E., Carmeli, Y. *The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes*. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1433-1437.
- Plowman, R. *The socioeconomic burden of hospital acquired infection*. *Euro Surveill* 2000; 5: 49-50.
- Abraham, E.P., Chain, E. *An enzyme from bacteria able to destroy penicillin*. *Nature* 1940; 146: 837.
- Jevons, M.P. *'Celbenin'-resistant staphylococci*. *BMJ* 1961; 1: 124-125.
- Douthawaite, A.H., Trafford, J.A.P. *A new synthetic penicillin*. *BMJ* 1960; 687-690.
- Barber, M. *Methicillin resistant staphylococci*. *J Clin Pathol* 1961; 14: 385-393.
- Bouza, E., Martínez-Beltrán, J. y Grupo de Trabajo para el Estudio de los Estafilococos. *Estudio multicéntrico sobre la prevalencia de estafilococos en España*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1988; 6: 68-79.
- Cercenado, E., Sánchez-Carrillo, C., Alcalá, L., Bouza, E. y Grupo de Trabajo para el Estudio de los Estafilococos. *Situación de la resistencia de Staphylococcus en España. Cuarto Estudio Nacional (1966)*. *Rev Clin Esp* 1997; 2 (Supl.): 18-24.
- Oteo, J., Cruchaga, S., Campos, J., Sáez, J.A., Baquero, F. *Antibiotic resistance in blood isolates of Staphylococcus aureus in 31 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000)*. *Med Clin* 2002; 119: 361-365.
- Cuevas, O., Cercenado, E., Vindel, A. y cols., Spanish Group for the Study of Staphylococcus. *Evolution of the antimicrobial resistance of Staphylococcus spp. in Spain: Five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4240-4245.
- Hiramatsu, K., Hanaki, H., Ino, T., Yabuta, K., Oguri, T., Tenover, F.C. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strains with reduced vancomycin susceptibility*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-136.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin—Illinois, 1999*. *MMWR* 2000; 48: 1165-1167.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sievert, D.M., Boulton, M.S., Stolman G. y cols. *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin—United States, 2002*. *MMWR* 2002; 51: 565-567.
- Kazakova, S.V., Hageman, J.C., Matava, M. y cols. *A clone of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among professional football players*. *N Engl J Med* 2005; 352: 468-475.
- Naimi, T.S., LeDell, K.H., Como-Sabetti, K. y cols. *Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection*. *JAMA* 2003; 290: 2976-2984.
- Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, M.C. y cols. *Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Panton-Valentine leukocidin genes: Worldwide emergence*. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978-984.
- Morin, C.A., Hadler, J.L. *Population-based incidence and characteristics of community-onset Staphylococcus aureus infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998*. *J Infect Dis* 2001; 184: 1029-1034.
- Moellering, R.C. Jr. *The growing menace of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med* 2005; 144: 368-370.
- Hansman, D., Bullen, M.M. *A resistant pneumococcus*. *Lancet* 1967; ii: 264-265.
- Appelbaum, P.C., Koornhof, H.J., Jacobs, M. y cols. *Multiple-antibiotic resistance of pneumococci: South Africa*. *MMWR* 1977; 26: 285-286.
- Appelbaum, P.C., Bhamjee, A., Scragg, J.N. y cols. *Streptococcus pneumoniae resistant to penicillin and chloramphenicol*. *Lancet* 1977; ii: 995-997.
- Jacobs, M.R., Koornhof, H.J., Robins-Browne, R.M. y cols. *Emergence of multiply resistant pneumococci*. *N Engl J Med* 1978; 299: 725-740.
- Appelbaum, P.C. *World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci*. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 367-377.
- Muñoz, R., Coffey, T.J., Daniels, M. y cols. *Intercontinental spread of a multiresistant clone serotype 23F Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991; 164: 302-306.
- Casal, J. *Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae: Serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 222-225.
- Gobernado, M., Igual, R., Marco, V. y cols. *Infecciones neumocócicas. Epidemiología, serogrupos y resistencias*. *Med Clin (Barc.)* 1983; 80: 54-59.
- Liñares, J., Garau, J., Domínguez, G., Pérez, J.L. *Antibiotic resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae from patients with community acquired pneumococcal disease*. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 545-547.
- Fenoll, A., Martín-Bourgon, C., Muñoz, R. y cols. *Serotype distribution and antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae isolates producing systemic infections in Spain, 1979-1989*. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 56-60.
- Liñares, J., Pallarés, R., Alonso, T. y cols. *Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of PNE in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain*. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 99-105.
- Novak, R., Henriques, B., Charpentier, E., Normak, S., Tuomanen, E. *Emergence of vancomycin tolerance in Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 1999; 399: 590-593.
- McCullers, J.A., English, B.K., Novak, K. *Isolation and characterization of vancomycin-tolerant of Streptococcus pneumoniae from the cerebrospinal fluid of a patient who developed recrudescence meningitis*. *J Infect Dis* 2000; 181: 369-373.
- Henriques, B., Novak, R., Ortvist, A., Kallenius, G., Tuomanen, E., Normak, S. *Clinical isolates of Streptococcus pneumoniae that exhibited tolerance of vancomycin*. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 552-558.
- Uttley, A.H., Collins, C.H., Naidoo, J. y cols. *Vancomycin resistant enterococci*. *Lancet* 1988; i: 57-58.
- Leclercq, R., Derlot, E., Duval, J. y cols. *Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988; 319: 157-161.
- Schouten, M.A., Voss, A., Hoogkamp, J.A., European VRE Study Group. *Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2542-2546.
- Sahm, D.F. *Antimicrobial resistance among enterococci: A view from US clinical laboratories*. 1st International ASM Conference on Enterococci, Banff, Alberta, Canadá 2000.

39. Kauffman, C.A. *Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections*. J Antimicrob Chemother 2003; 51 (Suppl. S3): iii23-iii30.
40. Chow, J.W., Donabedian, S.M., Zervos, M.J. *Emergence of increased resistance to quinupristin/dalfopristin during therapy for Enterococcus faecium bacteremia*. Clin Infect Dis 1997; 24: 90-91.
41. Mutnick, A.H., Enne, V., Jones, R.N. *Linezolid resistance since 2001: SENTRY antimicrobial surveillance program*. Ann Pharmacother 2003; 37: 769-774.
42. Lautenbach, E., Patel, J.B., Bilker, W.B., Edelstein, P.H., Fishman, N.O. *Extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1162-1171.
43. Neuhauser, M.M., Weinstein, R.A., Rydman, R., Danziger, L.H., Karam, G., Quinn, J.P. *Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: Implications for fluoroquinolone use*. JAMA 2003; 289: 885-888.
44. Paterson, D., Bonomo, R. *Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update*. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-686.
45. Sabaté, M., Miró, E., Navarro, F. y cols. *Beta-lactamases involved in resistance to broad-spectrum cephalosporins in Escherichia coli and Klebsiella spp. clinical isolates collected between 1994 and 1996, in Barcelona (Spain)*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 989-997.
46. Miró, E., Del Cuerdo, M., Navarro, F., Sabaté, M., Mirelis, B., Prats, G. *Emergence of clinical isolates of Escherichia coli with decreased susceptibility to ceftazidime and synergic effect with co-amoxiclav due to SHV-1 hyperproduction*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 535-538.
47. Hernández, J.R., Pascual, A., Cantón, R., Martínez-Martínez, L., Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000)*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 77-82.
48. Peña, C., Pujol, M., Ardanuy, C. y cols. *Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 53-58.
49. Rodríguez-Baño, J., Navarro, M.D., Romero, L. y cols. *A change in the epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in nonhospitalized patients*. J Clin Microbiol 2004; 42: 1089-1094.
50. Pitout, J., Nordmann, P., Laupland, K., Poirel, L. *Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 52-59.
51. Mirelis, B., Navarro, F., Miró, E., Mensa, R.J., Coll, P., Prats, G. *Community transmission of extended-spectrum beta-lactamase*. Emerg Infect Dis 2003; 8: 1024-1025.
52. Gobernado, M. *Betalactamasas de espectro extendido en aumento*. Rev Esp Quimioterap 2005; 18: 115-117.
53. Sanz-Rodríguez, C., Baquero, F., Cercenado, E. y cols. *Patrones de sensibilidad antimicrobiana de Enterobacteriaceae inducibles y productoras de BLEE causantes de infección intraabdominal en España: Resultados del estudio SMART 2003*. VIII Congreso de la Sociedad Española de Quimioterapia, Valencia 2005; Abst. 135.
54. Cisneros, J.M., Reyes M.J., Pachón J. y cols. *Bacteremia due to Acinetobacter baumannii: Epidemiology, clinical findings, and prognostic features*. Clin Infect Dis 1996; 22: 1026-1032.
55. Bou, G., Cerveró, G., Domínguez, M.A., Quereda, C., Martínez-Beltrán, J. *Characterization of nosocomial outbreak caused by a multiresistant Acinetobacter baumannii strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: High level carbapenem resistance in A. baumannii is not due solely to the presence of beta-lactamases*. J Clin Microbiol 2000; 38: 3299-3305.
56. Coelho, J., Woodford, N., Turton, J. y cols. *Multiresistant Acinetobacter in UK: How big threat?* J Hosp Infect 2004; 58: 167-169.
57. Henwood, C.J., Gatward T., Warner, D. y cols. *Antibiotic resistance among clinical isolates of Acinetobacter in the UK, and in vitro evaluation on tigecycline (GAR-936)*. J Antimicrob Chemother 2002; 49: 479-482.
58. Shlaes, D.M., Gerding, D.N., John, F.F. Jr. y cols., Society for Healthcare Epidemiology of American and Infectious Diseases Society of America. *Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals*. Clin Infect Dis 1997; 25: 584-599.
59. IDSA (Infectious Diseases Society of America). *Bad bugs, no drugs. As antibiotic discovery stagnates, a public health crisis brews*. Disponible en: <http://www.idsociety.org/>
60. IDSA (Infectious Diseases Society of America). *Bad bugs, no drugs executive summary. Antibiotic-resistant bacterial pathogens: Why we are concerned?* Disponible en: <http://www.idsociety.org/>
61. US Congress Office of Technology Assessment. *Impacts of antibiotic-resistant bacteria*. US Government Printing Office, Washington DC, 2005; Publication No. OTA-H-629.
62. NNIS. *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003*. Am J Infect Control 2003; 31: 481-498.
63. Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S.M., Seifert, H., Wenzel, R.P., Edmond, M.P. *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*. Clin Infect Dis 2004; 39: 309-317.
64. Diekema, D.J., BootsMiller, B.J., Vaughn, T.E. y cols. *Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States Hospitals*. Clin Infect Dis 2004; 38: 78-85.
65. Goossens, H., Ferech, M., Stichele, R.V. y cols., for the ESAC group. *Outpatients antibiotic use in Europe and association with resistance; a cross-national database study*. Lancet 2005; 365: 579-587.
66. Shah, P.M. *The need for new therapeutic agents: What is in the pipeline?* Clin Microbiol Infect 2005; 11 (Suppl. 3): 36-42.
67. DiMasi, J.A., Hansen, R.W., Grawoky, H.G. *The price of innovation. New estimates of drug development cost*. J Health Econ 2003; 151-185.
68. Shlaes, D.M. *The abandonment of antibacterials*. Curr Opin Pharmacol 2003; 3: 470-473.
69. Reichert, J.M. *Trends in development and approval times for new therapeutics in the United States*. Nat Rev Drug Discov 2003; 695-702.
70. Norrby, S.R., Nord, C.E., Finch, R., European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Lack of development of new antimicrobial drugs: A potential serious threat to public health*. Lancet Infect Dis 2004; 5: 115-119.
71. Strahilevitz, J., Rubinstein, E. *Novel agents for resistant Gram-positive infections - A review*. Int J Infect Dis 2002; 6: S38-S46.
72. Gravestock, M.B. *Recent developments in the discovery of novel oxazolidinone antibacterials*. Curr Opin Drug Discov Devel 2005; 8: 469-477.
73. Wenzel, R.P. *The antibiotic pipeline - Challenges, costs, and values*. N Engl J Med 2004; 351: 523-526.

74. Guay, D.R. *Oritavancin and tigecycline: Investigational antimicrobials for multidrug-resistant bacteria*. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 58-68.
75. Spellberg, B., Powers, J.H., Brass, E.P. y cols. *Trends in antimicrobial drugs development*. *Clin Infect Dis* 2004; 31: 1279-1286.
76. Baquero, J.L., Barberán, J. ¿*Tendremos nuevos antibióticos?* *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 113-116.
77. Dowzicky, M., Talbot, G.H., Feger, C., Prokocimer, P., Etienne, J., Leclerq, R. *Characterization of isolates associated with emerging resistance to quinupristin/dalfopristin (Synercid) during a worldwide clinical program*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 57-62.
78. Halle, E., Padberg, J., Rosseau, S., Klare, I., Werner, G., Witte, W. *Linezolid-resistant Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis isolated from a septic patient: Report of first isolates in Germany*. *Infection* 2004; 32: 182-183.
79. Mangili, A., Bica, I., Snyderman, D.R., Hamer, D.H. *Daptomycin-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia*. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1058-1060.
80. Meka, V.G., Pillai, S.K., Sakoulas, G. y cols. *Linezolid resistance in sequential Staphylococcus aureus isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA*. *J Infect Dis* 2004; 190: 311-317.
81. Sabol, K., Patterson, J.E., Lewis, J.S., Owens, A., Cadena, J., Jorgensen, J.H. *Emergence of daptomycin resistance in Enterococcus faecium during daptomycin therapy*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1664-1665.
82. Potoski, B.A., Adams, J., Clarke, L. y cols. *Epidemiological profile of linezolid-resistant coagulase-negative staphylococci*. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 165-171.
83. Sum, P.E., Petersen, P. *Synthesis and structure-activity relationship of a novel glycolcylcline derivatives leading to discovery of GAR-936*. *Bioorg Med Chem Lett* 1999; 9: 1459-1462.
84. Bradford, P.A. *Tigecycline: A novel first in class glycolcylcline*. *Clin Microbiol Newslett* 2004; 26: 163-168.
85. Chopra, I. *Glycolcylclines: Third-generation tetracycline antibiotics*. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 464-469.
86. Zhanel, G.G., Homenuik, K., Nichol, K. y cols. *The glycolcylclines: A comparative review with the tetracyclines*. *Drugs* 2004; 64: 63-88.
87. Milatovic, D., Schmitz, F.J., Verhoef, J. y cols. *Activities of the glycolcylcline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical isolates*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 400-404.
88. Testa, R., Petersen P.J., Jacobus N.V., Sui P.E., Lee V.L., Tallyn, F.P. *In vitro and in vivo antibacterial activities of the glycolcylclines, a new class of semisynthetic tetracyclines*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2270-2277.
89. Petersen, P.J., Jacobus, N.V., Weiss, W.J., Sum, P.E., Testa, R.T. *In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycolcylcline, the 9-t-butylglyclamido-derivative of minocyclin (GAR-936)*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 738-744.
90. Petersen, P.J., Bradford, P.A., Weiss, W.J., Murphy, T.M., Sum, P.E., Prodan, S.J. *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: 2595-2601.
91. Fritsche, T.R., Kirby, J.T., Jones, R.N. *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: 201-219.
92. Gales, A.C., Jones, R.N. *Antimicrobial activity and spectrum of the new glycolcylcline GAR-936 tested against 1,207 recent clinical bacterial isolates*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 19-36.
93. Bouchillon, S., Hoban, D.J., Johnsona, B.M. y cols. *In vitro evaluation of tigecycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001 to 2002*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51: 291-295.
94. Morosini, M.I., García-Castillo, M., Coque, M.T. y cols. *Antibiotic coresistance in extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2695-2699.
95. Betriu, C., Rodríguez-Avial, I., Sánchez, B.A., Gómez, M., Álvarez, J., Picazo, J.J., Spanish Group of Tigecycline. *In vitro activity of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 46: 892-895.
96. Bradford, P.A., Weaver-Sands, T., Petersen, P.J. *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*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S315-S332.
97. Mercier, R.C., Kennedy, C., Meadows, C. *Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) against Enterococcus faecium and Staphylococcus aureus used alone and in combination*. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1517-1523.
98. LaPlante, K.L., Vybak, M.J. *Clinical glycopeptide-intermediate staphylococci tested against arbekacin, daptomycin, and tigecycline*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50: 125-130.
99. Stevens, T., Johnson, B., Johnson, J. y cols. *Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (T.E.S.T) – In vitro antibacterial activity against selected species of enterobacteriaceae*. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington DC, 2004; Abstr. E-2060.
100. Picazo, J.J., Betriu, C., Gómez, M., Rodríguez-Avial, I., Sánchez, B.A. *In vitro activity of tigecycline compared with other antimicrobial agents against recent clinical isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2003; Abstr. E-1526.
101. Hoellman, D.B., Pankuch, G.A., Jacobs, M.R., Appelbaum, P.C. *Antipneumococcal activities of GAR-936 (a new glycolcylcline) compared to those of nine other agents against penicillin-susceptible and resistant pneumococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1085-1088.
102. Garrison, M.W., Neumiller, J.J., Setter, S.M. *Tigecycline: An investigational glycolcylcline antimicrobial with activity against resistant Gram-positive organisms*. *Clin Ther* 2005; 27: 12-22.
103. Bienenbach, D.J., Beach, M.L., Jones, R.N. *In vitro antimicrobial activity of GAR-936 against antibiotic-resistant gram-positives blood stream infection isolates and strains producing extended-spectrum beta-lactamases*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 173-177.
104. Cercenado, E., Cercenado, S., Bouza, E. *In vitro activities of tigecycline (GAR-963) and 12 other antimicrobial agents against 90 Eikenella corrodens clinical isolates*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 264-264.
105. Pachón-Ibáñez, M.E., Jiménez-Mejías, M.E., Pichardo, C., Llanos, A.C., Pachón, J. *Activity of tigecycline (GAR-936) against Acinetobacter baumannii strains, including those resistant to imipenem*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4479-4481.
106. Betriu, C., Rodríguez-Avial, I., Sánchez, B.A., Gómez, M., Picazo, J.J. *Comparative in vitro activities of tigecycline (GAR-936) and*

- other antimicrobial agents against *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2002; 50: 758-759.
107. Thamlikitkul, V., Trekulsoomboon, S. *In vitro* activity of tigecycline against *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia thailandensis*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1555-1557.
 108. Kenny, G.E., Cartwright, F.D. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-396, dal-fopristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxi-floxacin, quinupristin-dalfopristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2604-2608.
 109. Roblin, P.M., Hammerschlag, M.R. *In vitro* activity of GAR-936 against *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. Int J Antimicrob Agents 2000; 16: 61-63.
 110. Edelstein, P.H., Weiss, W.J., Edelstein, M.A. Activities of tigecycline (GAR-936) against *Legionella pneumophila* in vitro and in guinea pigs with *L. pneumophila pneumonia*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 533-540.
 111. Wallace, R.J., Jr., Brown-Elliott, B.A., Crist, C.J., Mann, L., Wilson, R.W. Comparison of the *in vitro* activity of the glycylicycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3164-3167.
 112. Rhomberg, P.R., Jones, S.N. *In vitro* activity of 11 antimicrobial agents, including gatifloxacin and GAR936, tested against clinical isolates of *Mycobacterium marinum*. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 42: 145-147.
 113. Goldstein, E.J.C., Citron, D.M., Merriam, C.V., Warren, Y., Tyrrell, K. Comparative *in vitro* activities of GAR-396 against aerobic and anaerobic animal and human bite wound pathogens. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2747-2751.
 114. Jacobus, N.V., McDermott, L.A., Ruthazer, S., Snyderman, D.R. *In vitro* activities of tigecycline against the *Bacteroides fragilis* group. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1034-1036.
 115. Betriu, C., Culebras, E., Gómez, M., Rodríguez-Avial, I., Picazo, J.J. *In vitro* activity of tigecycline against *Bacteroides* species. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 349-352.
 116. Edlund, C., Nord, C.E. *In-vitro* susceptibility of anaerobic bacteria to GAR-936, a new glycylicycline. Clin Microbiol Infect 2000; 6: 159-163.
 117. Van Ogtrop, M.L., Andes, D., Stamstad, T.J. y cols. *In vivo* pharmacodynamic activities of two glycylicyclines (GAR-936 and WAY 152,288) against various gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 943-949.
 118. Rhomberg, P.R., Jones, R.N. Reproducibility assessment of tigecycline MIC results by broth microdilution methods using commercially prepared dry-form panels. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 67-69.
 119. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2005; Approved Standard, CLSI document M100-S15.
 120. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Tigecycline. EUCAST clinical MIC breakpoints. Version 1.2 (2006.06.30). Disponible en: www.eucast.org
 121. Hope, R., Warner, M., Ward, M.E. Effect of medium type, age and aeration on the MICs of tigecycline and other tetracyclines. Clin Microbiol Infect 2005; 11 (Suppl. 2): 246.
 122. Bradford, P.A., Petersen, P.J., Young, M., Jones, C.H., Tischler, M., O'Connell, J. Tigecycline MIC testing by broth dilution requires use of fresh medium or addition of the biocatalytic oxygen-reducing agent oxyrase to standardize the test method. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3903-3909.
 123. Petersen, P.J., Bradford, P.A. Effect of medium age and supplementation with the biocatalytic oxygen-reducing agent oxyrase on *in vitro* activities of tigecycline against recent clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3910-3918.
 124. Bergeron, J., Ammirati, M., Danley, D. y cols. Glycylicyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)- and Tet(O)-mediated ribosomal protection. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2226-2228.
 125. Bauer, G., Berens, C., Projan, S.J., Hillen, W. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe²⁺ cleavage of 16S rRNA. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 592-599.
 126. Dean, C.R., Visalli, M.A., Projan, S.J., Sum, P.E., Bradford, P.A. Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 972-978.
 127. Yang, W., Moore, I.F., Koteva, K.P. y cols. Test is a flavin-dependent monooxygenase conferring resistance to tetracycline antibiotics. J Biol Chem 2004; 279: 52346-52352.
 128. Ruzin, A., Keeney, D., Bradford, P.A. AcrAB efflux pump plays a role in decreased susceptibility to tigecycline in *Morganella morganii*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 791-793.
 129. Ruzin, A., Visalli, M.A., Keeney, D., Bradford, P.A. Influence of transcriptional activator RamA on expression of multidrug efflux pump AcrAB and tigecycline susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1017-1022.
 130. Hirata, T., Saito, A., Nishino, K., Tamura, N., Yamaguchi, A. Effects of efflux transporter genes on susceptibility of *Escherichia coli* to tigecycline (GAR-936). Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2179-2184.
 131. Visalli, M.A., Murphy, E., Projan, S.J., Bradford, P.A. AcrAB multidrug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline (GAR-936) in *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 665-669.
 132. McAleese, F., Petersen, P., Ruzin, A. y cols. A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1865-1871.
 133. Rello, J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tigecycline. J Chemother 2005; 17 (Suppl. 1): 12-22.
 134. Stein, G., Craig, W.A. Tigecycline: A critical analysis. Clin Infect Dis 2006; 43: 518-524.
 135. Meagher, A.K., Ambrose, P.G., Grasela, T.H., Ellis-Grossen, E.J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline. Clin Infect Dis 2005; 41 (Suppl. 5): S333-S340.
 136. Projan, S.J. Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycylicycline antibacterial agent. Pharmacotherapy 2000; 20: 219S-223S.
 137. Muralidharan, G., Micalizzi, M., Speth, J., Raible, D., Troy, S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 220-229.
 138. Sun, H.K., Ong, C.T., Umer, A. y cols. Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1629-1632.

139. Conte, J.E. Jr., Golden J.A., Kelly M.G., Zur Linden, E. *Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline*. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 523-529.
140. Ong, C.T., Bablola, C.P., Nightingale, C.H., Nicolau, C.P. *Penetration, efflux and intracellular activity of tigecycline in human polymorphonuclear neutrophils (PMNs)*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 498-501.
141. Murphy, T.M., Deitz, J.M., Petersen, P.J., Mikels, S.M., Weiss, W.J. *Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycylicycline, in a rat model of experimental endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3022-3027.
142. Lefort, A., Lafaurie, M., Massias, L. y cols. *Activity and diffusion of tigecycline (GAR-936) in experimental enterococcal endocarditis*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 216-222.
143. Nannini, E.C., Pai, S.R., Singh, K.V., Murray, B.E. *Activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycylicycline, against Enterococci in the mouse peritonitis model*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 529-532.
144. Yin, L.Y., Lazzarini, L., Li, F., Stevens, C.M., Calhoun, J.H. *Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus experimental osteomyelitis in a rabbit model*. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 995-1002.
145. Labthavikul, P., Petersen, P.J., Bradford, P.A. *In vitro activity of tigecycline against Staphylococcus epidermidis growing in an adherent-cell biofilm model*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 3967-3969.
146. Murray, J., Wilson, S., Klein, S., Yellin, A., Loh, E. *The clinical response to tigecycline in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized patients, a phase 2 clinical trial*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2003; Abstr. L-739.
147. Dartois, N., for the Tigecycline 305 cSSSI Study Group. *Results of a phase 3, double-blind, safety and efficacy study comparing tigecycline with vancomycin/aztreonam to treat complicated skin and skin structure infections*. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 2004; Abstr. L-986.
148. Dartois, N., Gioud-Paquet, M., Ellis-Grosse, E.J., Loh, E., for the Tigecycline 306 Study Group. *Tigecycline vs. imipenem/cilastatin for treatment of complicated intra-abdominal infections*. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 2004; Abstr. L-992c.
149. Yu, H., Mallick, R., Weber, D.J. *Duration of antibiotic treatment in hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections (cSSSI): Findings from a clinical study comparing tigecycline and vancomycin/aztreonam*. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 10th Annual Meeting, Washington, DC, 2005; Poster PIN3.
150. Mallick, R., Yu, H., Weber, D.J. *Length of stay in patients hospitalized in the United States with complicated skin and skin structure infections (cSSSI): Findings from pooled clinical studies comparing tigecycline and vancomycin/aztreonam*. Infectious Disease Society of America, 43rd Annual Meeting, San Francisco, CA, 2005; Abstr. 367.
151. Postier, R.G., Green, S.L., Klein, S.R., Ellis-Grosse, E.J., 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*. Clin Ther 2004; 26: 704-714.
152. Breedt, J., Teras, J., Gardovskis, J. y cols. *Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: Results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4658-4666.
153. Sacchadinand, S., Penn, R.L., Embil, J.M. y cols. *Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial*. Int J Infect Dis 2005; 9: 251-261.
154. Ellis-Grosse, E.J., Loh, E. *Tigecycline compared with imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections*. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhagen, Denmark, 2005; Abstr. P1317.
155. Fomin, P., Beuran, M., Gradauskas, A. y cols., 306 Study Group. *Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections*. Int J Surg 2005; 3: 35-47.
156. Oliva, M.E., Rekha, A., Yellin, A. y cols., 301 Study Group. *A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections*. Infect Dis 2005; 5: 88.
157. Wilson, P. *Endemic, highly resistant Acinetobacter in the intensive care unit – Is tigecycline the answer?* Clin Microbiol Infect 2004; 10 (Suppl. 3): 247 (Abstr. P938).
158. Meagher, A., Cirincione, B., Piedmonte, M., Troy, S., Ambrose, P.G. *Pharmacokinetics of tigecycline in healthy adult volunteers and in subjects with renal impairment*. 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Prague, Czech Republic, 2004; Abstr. P1023.
159. Troy, S.M., Muralidharan, G., Micalizzi, M., Mojavarian, P., Salacinski, L., Raible, D. *The effects of renal disease on the pharmacokinetics of tigecycline (GAR-936)*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2003; Abstr. A-22.
160. Muralidharan, G., Fruncillo R.J., Micalizzi M., Raible D.G., Troy, S.M. *Effects of age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1656-1659.
161. Zimmerman, J.J., Harper, D., Matschke, K., Speth, J., Raible, D.G., Fruncillo, R.J. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline and digoxin coadministered to healthy men*. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 2004; Abstr. A-460.
162. Dunn, C.J. *Tigecycline: An evidence-based review of its antibacterial activity and effectiveness in complicated skin and soft tissue and intraabdominal infections*. Core Evid 2006; 1: 181-194.
163. Nathwani, D. *Tigecycline: Clinical evidence and formulary positioning*. Int J Antimicrob Agents 2005; 25: 1851-1892.
164. Livermore, D.M. *Tigecycline: What is it, and where should it be used?* J Antimicrob Chemother 2005; 56: 611-614.
165. Noskin, G.A. *Tigecycline: A new glycylicycline for treatment of serious infections*. Clin Infect Dis 2005; 41: S303-S314.