

J. A. García-Rodríguez¹
y Grupo de Estudio de
Sensibilidad Antibiótica

Estudio multicéntrico de la actividad *in vitro* de tigeciclina en aislados clínicos en 30 hospitales españoles

¹Servicio de Microbiología
Hospital Universitario de Salamanca
Salamanca

Introducción. En los últimos años, el incremento de resistencias de las bacterias grampositivas y gramnegativas a los antimicrobianos constituye un importante problema terapéutico. Se evaluó la actividad antimicrobiana de tigeciclina, una nueva glicilciclina, frente a 750 aislados procedentes de 30 hospitales españoles.

Métodos. Estudio multicéntrico y retrospectivo. En el año 2005, 30 laboratorios participaron en este estudio. Se recogieron los datos de sensibilidad para *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM); *E. coli* o *Klebsiella* productores de BLEE; *E. coli* resistente a quinolonas (*E. coli*-RQ); *Klebsiella* spp. y *E. faecalis*. Las cepas se obtuvieron del cepario de cada hospital (5 aislados por cada microorganismo). La determinación de sensibilidad se realizó en cada laboratorio participante en el estudio según el método estándar empleado de forma rutinaria. La determinación a tigeciclina se realizó mediante E-test.

Resultados. Tigeciclina fue el antibiótico más activo frente a SARM, *E. faecalis*, *E. coli*-RQ y enterobacterias productoras de BLEE; con unos valores de CMI₅₀-CMI₉₀ de: 0,125-0,25 g/ml; 0,125-0,5 g/ml; 0,25-0,75 g/ml y 0,38-1,5 g/ml; respectivamente.

Conclusiones. Los resultados del presente estudio confirman el excelente perfil de sensibilidad *in vitro* de tigeciclina frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluyendo los multirresistentes.

Palabras clave:
Estudio multicéntrico. Tigeciclina.

Rev Esp Quimioter 2009;22(2):76-82

Multicenter study of *in vitro* activity of tigecycline in clinical isolates from 30 centers in Spain

Introduction. In the last years, the increase of antibiotic resistances of grampositive and gramnegative bacte-

ria is an important therapeutic problem. The antimicrobial activity of tigecycline, a novel glycylicycline, was evaluated against 750 bacterial isolates from 30 centers in Spain.

Methods. Multicenter and retrospective study. In 2005, thirty laboratories participated in this study. Data collected in this study included antimicrobial susceptibilities for *S. aureus* resistant to methicillin (MRSA), ESBL- *E. coli* or ESBL- *K. pneumoniae*, *E. coli* resistant to quinolons (*E. coli*-QR), *Klebsiella* spp and *E. faecalis*. Strains were obtained of the each Hospital's collection (5 strains of each microorganisms). The susceptibility determinations were performed locally by each laboratory following the standard method usually performed. The tigecycline susceptibility determinations were performed with E/test.

Results. Tigecycline was the most potent agent against MRSA, *E. faecalis*, *E. coli*-QR and ESBLs enterobacteriaceae; with MIC₅₀-MIC₉₀ values of: 0.125-0.25 g/ml; 0.125-0.5 g/ml; 0.25-0.75 g/ml and 0.38-1.5 g/ml; respectively.

Conclusions. The results of this study confirm the excellent *in vitro* activity of tigecycline against gram-positive and gram-negative pathogens, including multiresistant microorganisms.

Key words:
Multicenter study. Tigecycline.

INTRODUCCIÓN

El aumento mundial y gradual de la resistencia a antimicrobianos está amenazando nuestra capacidad de tratar eficazmente a los pacientes. Los patógenos resistentes están aumentando de forma alarmante, mientras que las opciones terapéuticas están disminuyendo rápidamente¹⁻³.

S. aureus resistente a la meticilina (SARM) y los bacilos gramnegativos (BGN) productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son dos de los microorganismos cuya incidencia está aumentando de forma más llamativa en los últimos años en los hospitales españoles.

Correspondencia:
J. A. García-Rodríguez
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario de Salamanca
37007 Salamanca
Correo electrónico: jagarrod@gugu.usal.es

De forma más específica, sabemos como la resistencia a microorganismos grampositivos ha alcanzado proporciones alarmantes. En España existen numerosos estudios que demuestran que la resistencia a meticilina ha ido aumentando paulatinamente desde la década de 1980. La resistencia ha pasado del 1,5% en 1986 al 31,2% en 2002¹. También es importante destacar como durante estos últimos años, algunas de estas cepas ya no son patrimonio exclusivo de las infecciones hospitalarias; también lo son de la comunidad⁴⁻⁸ y se asocian a mayor mortalidad⁹.

La resistencia a microorganismos gramnegativos es motivo creciente de preocupación. Para los bacilos entéricos gramnegativos, la preocupación principal ha sido la disminución de la actividad de las cefalosporinas de tercera generación, y más recientemente, de las quinolonas¹⁰. La resistencia de *Escherichia coli* a las cefalosporinas de tercera generación ha aumentado un 14% desde 1997 hasta 2001, para alcanzar un 6,3%¹¹. Otra tendencia preocupante ha sido la aparición de *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino; se han comunicado aumentos de 2,5% a 7,4% entre 1997 y 2001¹⁰. Los bacilos gramnegativos productores de BLEE han pasado de ser un hallazgo de laboratorio a principios de los años 80 a ser un microorganismo cuya prevalencia no deja de aumentar, alcanzando cifras preocupantes durante la última década. Considerando la situación en España, los resultados de un estudio multicéntrico sobre cepas de *Escherichia coli* y de *Klebsiella pneumoniae*, demostraron prevalencias del 0 al 2,4% (*Escherichia coli* BLEE (+)), y del 0 al 16,7% (*Klebsiella pneumoniae* BLEE (+))². 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, sobre todo en cepas de *E. coli* aisladas de muestras de orina (superando el 50%)², y en infecciones por *K. pneumoniae*^{4,12,13}.

Todos estos datos indican una auténtica implantación de estos microorganismos multirresistentes en muchos hospitales españoles, con número importante de aislamientos procedentes de la comunidad. Esto representa un serio problema que puede tener una influencia muy importante en la correcta elección del tratamiento antibiótico empírico.

El último antibiótico desarrollado para combatir los problemas de resistencia es la tigeciclina, representante de una nueva clase de antibióticos, las gliciliclinas, que añade a su amplio espectro frente a microorganismos grampositivos, gramnegativos, aerobios y anaerobios, una excelente actividad frente a SARM, bacilos gramnegativos con BLEE y *A. baumannii* multirresistente¹⁴.

En este trabajo se evaluó la actividad *in vitro* de tigeciclina frente a microorganismos multirresistentes (SARM y bacilos gramnegativos con BLEE) y frente a otros microorganismos habituales (*E. faecalis* o enterobacterias), y se comparó dicha actividad con la de otros antibióticos. Se trata de un estudio multicéntrico y retrospectivo, que ha recogido información de 30 hospitales españoles.

Tabla 1		Centros participantes
	Hospital	Ciudad
1	Hospital Clínico Universitario	Salamanca
2	Hospital Xeral Cies	Vigo
3	Hospital Xeral-Caldé	Lugo
4	Hospital Univ. Marqués de Valdecilla	Santader
5	Hospital de León	León
6	Hospital Cristal-Piñor	Orense
7	Hospital Txagorritxu	Vitoria
8	Hospital San Agustín	Avilés
9	Hospital General Yagüe	Burgos
10	Hospital Vall D' Hebrón	Barcelona
11	Hospital Germans Trias i Pujol	Barcelona
12	Hospital Josep Trueta	Girona
13	Hospital Sant Pau	Barcelona
14	Hospital General Universitario	Valencia
15	Hospital General Universitario	Elche
16	Hospital Son Dureta	Palma de Mallorca
17	Hospital Dr. Peset	Valencia
18	Hospital Perpetuo Socorro	Albacete
19	Hospital de Guadalajara	Guadalajara
20	Hospital Gómez Ulla	Madrid
21	Hospital Severo Ochoa	Leganés
22	Fundación Jiménez Díaz	Madrid
23	Hospital Alarcos	Ciudad Real
24	Hospital San Jorge	Huesca
25	Hospital Reina Sofía	Córdoba
26	Hospital Torrecárdenas	Almería
27	Hospital Jerez	Cádiz
28	Hospital San Pedro de Alcántara	Cáceres
29	Hospital Carlos Haya	Málaga
30	Hospital Dr. Negrín	Las Palmas

MATERIAL Y MÉTODOS

En mayo de 2005, 30 hospitales (tabla 1) aportaron los datos de sensibilidad. La fuente de información fueron los laboratorios de microbiología que recibieron las muestras clínicas y realizaron los estudios de sensibilidad. Las cepas se obtuvieron del cepario de cada hospital.

Microorganismos en estudio

Se procesaron de 5 microorganismos diferentes, 5 cepas de cada uno de ellos haciendo un total de 25 cepas por hospital. Solamente se incluyó en el estudio un aislamiento por paciente para evitar duplicidad.

Los microorganismos incluidos en el estudio fueron: SARM; *E. coli* o *Klebsiella* productores de BLEE; *E. coli* resistente a quinolonas; *Klebsiella* spp. y *E. faecalis*.

Antibióticos a evaluar

Se evaluaron tigeciclina y otros antibióticos, seleccionados según el microorganismo a estudiar, y pertenecientes a los siguientes grupos: aminoglucósidos, betalactámicos, asociaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas, carbapenémicos, quinolonas, glicopéptidos, oxazolidinonas y sulfamidas.

Estudios de sensibilidad

La determinación de sensibilidad se realizó en cada laboratorio participante en el estudio según el método estándar empleado de forma rutinaria, excepto la determinación a tigeciclina que se realizó mediante E-test (AB Biodisk, Solna, Suecia).

En el Cuaderno de Recogida de datos se indicó el método empleado así como las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) a cada uno de los antibióticos testados. Si el método utilizado fue disco-placa, únicamente se indicó si era sensible, con resistencia intermedia o resistente al antibiótico.

La determinación de la sensibilidad a los antibióticos se hizo siguiendo la normativa del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁵ para todos los antibióticos excepto para tigeciclina. Para este último se siguieron los puntos de corte establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Análisis estadístico

Se analizaron los resultados de los datos recibidos por todos los hospitales participantes, tanto de CMI como de resis-

tencias de los microorganismos testados. Igualmente se realizó un análisis descriptivo del origen de las muestras utilizadas.

Los paquetes informáticos utilizados para el análisis fueron SPSS para Windows versión 12.0 y Epidat versión 3.0.

RESULTADOS

En total, 750 cepas fueron procesadas (150 cepas por microorganismo evaluado).

La tabla 2 muestra los resultados de la actividad *in vitro* de tigeciclina y demás antibióticos testados (CMI₅₀, CMI₉₀, rango de las CMI y el porcentaje de resistencias) en SARM y *E. faecalis*.

Podemos observar como el 100% de las cepas de SARM analizadas fueron sensibles a tigeciclina, linezolid y vancomicina. Cabe destacar como tigeciclina fue el antibiótico que presentó los valores de CMI más bajos (CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,125 y 0,25 mg/ml, respectivamente) con respecto a los demás antibióticos testados (CMI₉₀ de 2, 3 y 4 mg/ml para vancomicina, linezolid y teicoplanina, respectivamente). El 15,3% de las cepas de SARM presentaron resistencia a gentamicina y el 84% de ellas fueron resistentes a levofloxacino. En cuanto al origen de las muestras de SARM, el 41,9% se obtuvieron de piel y tejidos blandos, seguido del tracto respiratorio inferior (16,9%) y de la sangre (15,5%).

En *E. faecalis*, los gluco péptidos presentaron las tasas más altas de sensibilidad *in vitro* (98% y 99,3% de sensibilidad

Tabla 2

Actividad *in vitro* de tigeciclina y otros antimicrobianos en aislados grampositivos

Microorganismo (número de aislados)	Antibiótico	Rango	CMI (µg/ml) 50%	90%	% Cepas sensibles
<i>S. aureus</i> metililín resistente (150)	Tigeciclina	0,016 – 0,5	0,125	0,25	100
	Gentamicina	0,38 - > 16	< 4	> 8	82,7
	Rifampicina	0,004 - > 256	< 1	1	96
	Levofloxacino	0,12 - > 32	8	> 32	10,7
	Linezolid	0,25 - 4	2	3	100
	Vancomicina	< 1 - 4	< 2	2	100
	Teicoplanina	< 0,5 - 16	< 4	4	98,7
	Cotrimoxazol	0,064 - > 32	< 2	10	96
<i>E. faecalis</i> (150)	Tigeciclina	0,015 – 2	0,125	0,5	82,3
	Ampicilina	0,25 - 8	1	2	99,3
	Estreptomina 1000	64 - > 1.024	1.000	> 1.000	53,9
	Gentamicina 500	8 - > 1.024	500	> 500	64,7
	Vancomicina	< 1 - > 16	< 2	4	98
	Teicoplanina	0,25 - 16	1	4	99,3
	Linezolid	0,125 - 4	2	4	86,1

Tabla 3 Actividad *in vitro* de tigeciclina y otros antimicrobianos en aislados gramnegativos

Microorganismo (número de aislados)	Antibiótico	Rango	CMI ($\mu\text{g/ml}$)		% Cepas sensibles
			50%	90%	
<i>E. coli</i> resistente a quinolonas (150)	Tigeciclina	0,064 - 1	0,25	0,75	100
	Ampicilina	2 - > 256	> 16	> 32	16
	Amoxicilina-clavulánico	3 - 64	8	16	75,3
	Piperacilina-tazobactam	2 - 128	< 16	16	94,6
	Cefotaxima	0,094 - 64	1	2	96
	Cefepime	0,064 - > 16	1	1	97,9
	Gentamicina	0,5 - 256	< 4	> 8	80
	Imipenem	0,9 - 4	1	2	100
	Meropenem	0,002 - 4	1	4	100
<i>Klebsiella</i> spp. (150)	Tigeciclina	0,125 - 8	0,5	1,5	88,4
	Amoxicilina-clavulánico	< 2 - 256	4	16	84,4
	Piperacilina-tazobactam	3 - 256	< 16	32	89
	Cefotaxima	0,047 - > 32	1	2	96,6
	Cefepime	0,032 - > 16	1	2	98,6
<i>Klebsiella</i> spp. (150)	Gentamicina	0,75 - > 8	2	4	98
	Ciprofloxacino	0,023 - > 4	< 0,2	1	89,8
	Imipenem	0,19 - 4	1	2	100
	Meropenem	0,023 - 4	1	4	100
<i>E. coli</i> o <i>Klebsiella</i> spp. BLEE+ (150)	Tigeciclina	0,05- 12	0,38	1,5	86,7
	Ampicilina	4 - > 256	> 16	> 32	0,7
	Amoxicilina-clavulánico	< 4 - 32	8	16	56,7
	Piperacilina-tazobactam	2 - > 64	< 16	16	78
	Cefotaxima	0,125 - > 256	32	64	15,3
	Cefepime	< 1 - > 64	16	> 16	42,7
	Gentamicina	< 1 -256	< 4	> 8	80,7
	Ciprofloxacino	0,012 - > 32	> 2	> 4	36
	Imipenem	0,25 - > 8	1	2	99,3
	Meropenem	0,03 - > 8	1	4	99,3

para vancomicina y teicoplanina, respectivamente) junto con la ampicilina (99,3%), aunque tigeciclina presentó los valores de CMI más bajos (CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,125 y 0,5 mg/ml, respectivamente) con respecto a los otros antibióticos testados (CMI₉₀ de 2, 4 y 4 mg/ml para ampicilina, glucopéptidos y linezolid, respectivamente). Con respecto al origen de las muestras, un 44,6% de ellas provinieron del aparato genitourinario, seguidos de la sangre (22,3%) y de la piel y tejidos blandos (18,9%).

La tabla 3 muestra los resultados de la actividad *in vitro* de tigeciclina y demás antibióticos testados (CMI₅₀, CMI₉₀, rango de las CMI y el porcentaje de resistencias) en *E. coli* resistente a quinolonas; *Klebsiella* spp. y *E. coli* o *Klebsiella* productores de BLEE.

El 100% de las cepas analizadas de *E. coli* resistente a quinolonas fueron sensibles a tigeciclina, imipenem y meropenem; y tigeciclina fue el antibiótico que presentó los valores de CMI más bajos (CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,25 y 0,75 mg/ml, respectivamente) con respecto a los otros antibióticos testados (CMI₉₀ de 1, 2, y 4 mg/ml para cefepime, imipenem y meropenem, respectivamente). El 24,7% de las cepas de *E. coli* resistente a quinolonas presentaron resistencia a amoxicilina-clavulánico. El 72% de las cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas se obtuvieron de muestras del aparato genitourinario, seguidas por un 16% de muestras sanguíneas.

Con *Klebsiella* spp. los antibióticos con mayor actividad *in vitro* fueron imipenem y meropenem, ambos con una sensibilidad del 100% de las cepas testadas. Tigeciclina presentó

una sensibilidad del 88,4% con unos valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,5 y 1,5 mg/ml respectivamente; por lo que fue el antibiótico que presentó los valores más bajos de CMI respecto a los demás antibióticos testados (CMI₉₀ de 2, 2, y 4 mg/ml para cefepime, imipenem y meropenem respectivamente), con excepción de ciprofloxacino que presentó una CMI₉₀ de 1 mg/ml. El 55,7% de las cepas de *Klebsiella* spp. se obtuvieron de muestras del aparato genitourinario, seguidas por un 17% de muestras sanguíneas.

Frente a las enterobacterias productoras de BLEE, tigeciclina junto con los carbapenemes fueron los antibióticos con más actividad *in vitro*. Tigeciclina presentó los valores de CMI más bajos (CMI₅₀ y CMI₉₀ de 0,38 y 1,5 mg/ml respectivamente) con respecto a los otros antibióticos testados (CMI₉₀ de 2, y 4 mg/ml para imipenem y meropenem, respectivamente).

DISCUSIÓN

La tigeciclina es un antimicrobiano con un espectro ampliado de actividad frente a la mayoría de las bacterias patógenas. Se diseñó específicamente para que fuese activa frente a microorganismos resistentes que albergasen alguno de los dos mecanismos clásicos de resistencia a tetraciclina (la protección ribosómica o las bombas de eflujo específicas)^{16,17}. En numerosos estudios ya publicados, la tigeciclina ha demostrado su actividad *in vitro* frente a una amplia variedad de microorganismos grampositivos, gramnegativos, aerobios y anaerobios, atípicos, incluyendo también microorganismos multirresistentes, como SARM, *Acinetobacter baumannii*, enterobacterias productoras de BLEE y especies de *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV)^{14,18-20}.

Los resultados del presente estudio muestran como el 100% de las cepas de SARM, el 100% de las cepas de *E. coli* resistente a quinolonas, el 82,3% de las cepas de *E. faecalis*, el 88,4% de las cepas de *Klebsiella* spp. y el 86,7% de las cepas de enterobacterias productoras de BLEE fueron sensibles a la tigeciclina. Es importante reseñar como fue el antibiótico que presentó los valores de CMI₅₀ y CMI₉₀ más bajos en todos los microorganismos analizados con respecto a casi la totalidad de los demás antibióticos testados. Estos datos confirman que la sensibilidad *in vitro* a la tigeciclina de los aislamientos obtenidos en nuestro estudio es similar a la descrita en numerosos estudios españoles²¹⁻²³ e internacionales publicados²⁴⁻²⁷.

Respecto a los microorganismos multirresistentes como SARM, la pandemia global de enfermedad estafilocócica se conoce desde los años 50 cuando aparecieron los primeros informes sobre SARM; para finales de la década de 1970, SARM se había establecido como un patógeno importante²⁸. En la última década, casi todos los hospitales han identificado SARM dentro de sus instalaciones y han observado una propagación hospitalaria y la consiguiente infección en los pacientes hospitalizados de alto riesgo. Durante estos últimos años, SARM se ha extendido más allá de los centros sanitarios hasta la comunidad. Para el tratamiento de estas cepas siempre estaba

el recurso de los glucopéptidos, hasta que en 1996 empezaron a aparecer las primeras cepas con sensibilidad disminuida a la vancomicina (VISA o GISA)^{29,30} y en 2002 con resistencia total a la vancomicina³¹.

Los bacilos gramnegativos productores de BLEE han ido aumentando progresivamente en España y el resto del mundo tanto en aislamientos nosocomiales como en cepas comunitarias. La presencia de cepas productoras de BLEE complica la elección de la terapia antimicrobiana ya que muchas veces son cepas resistentes a múltiples antibióticos. Los carbapenemes son los antibióticos de elección en el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE, sin embargo la reciente aparición de cepas resistentes a los carbapenemes ha complicado aún más la terapia en estas infecciones³².

Ante esta situación destacamos del presente estudio la excelente actividad de la tigeciclina en los microorganismos multirresistentes. Así, la CMI₉₀ de tigeciclina para SARM, fue de 0,25 µg/ml (el 100% de las cepas de SARM fueron sensibles a tigeciclina) y la CMI₉₀ para enterobacterias productoras de BLEE fue de 1,5 µg/ml (el 86,7% de estas cepas fueron sensibles a tigeciclina). Estos datos coinciden con numerosos autores que han evaluado la actividad *in vitro* de la tigeciclina frente a estos microorganismos multirresistentes^{19,24,33}.

Ante la creciente amenaza de resistencia antimicrobiana y creciente evidencia de que la terapia inadecuada e inapropiada puede conducir al fracaso terapéutico y mortalidad además de un aumento de la carga sanitaria, existe una clara necesidad de nuevos agentes antimicrobianos de amplio espectro que puedan utilizarse de forma apropiada y con seguridad en el tratamiento empírico de las infecciones complicadas. La aparición de bacterias con resistencia a varios antibióticos está creando una situación en que algunas infecciones bacterianas graves apenas cuentan con opciones de tratamiento³⁴.

Así los resultados del presente estudio demuestran el excelente perfil de sensibilidad *in vitro* de este antibiótico y avalan su posible utilidad en el tratamiento de pacientes con infecciones causadas por microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluyendo los multirresistentes.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido realizado en parte con la colaboración del laboratorio Wyeth Farma, S.A.

Grupo de Estudio de Sensibilidad Antibiótica: I. Otero (Servicio de Microbiología, Hospital Xeral Cies, Vigo), M. A. Coira (Servicio de Microbiología, Hospital Xeral-Calde, Lugo), L. Martínez-Martínez (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander), M. I. Fernández (Servicio de Microbiología, Hospital de León), A. Tinajas e I. Paz (Servicio de Microbiología, Hospital Cristal-Piñor, Orense), L. Michaus (Servicio de Microbiología, Hospital de Txagorritxu, Victoria), G. Sierra (Servicio de Microbiología, Hospital San Agus-

tín, Avilés), E. Ojeda (Servicio de Microbiología, Hospital General Yagüe, Burgos), G. Prats (Servicio de Microbiología, Hospital Vall D' Hebrón, Barcelona), L. Matas (Servicio de Microbiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona), J. de Batlle (Servicio de Microbiología, Hospital Josep Trueta, Girona), B. Mirelis (Servicio de Microbiología, Hospital Sant Pau, Barcelona), R. Llucian (Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Valencia), G. Royo y E. Pastor (Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario de Elche), J. L. Pérez (Servicio de Microbiología, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca), J. Alberola (Servicio de Microbiología, Hospital Dr. Peset, Valencia), M. D. Crespo (Servicio de Microbiología, Hospital Perpetuo Socorro, Albacete), J. Bisquert (Servicio de Microbiología, Hospital de Guadalajara), V. Buezas (Servicio de Microbiología, Hospital Gómez Ulla, Madrid), M. del Álamo (Servicio de Microbiología, Hospital Severo Ochoa, Leganés), M. J. Fresnadillo (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca), R. Fernández (Servicio de Microbiología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid), D. Romero (Servicio de Microbiología, Hospital de Alarcos, Ciudad Real), M. Ferrero (Servicio de Microbiología, Hospital San Jorge, Huesca), M. Casal y F. Rodríguez (Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Reina Sofía, Córdoba), W. Sánchez-Yebra (Servicio de Microbiología, Hospital Torrecárdenas, Almería), L. Calbo (Servicio de Microbiología, Hospital de Jerez), P. Teno (Servicio de Microbiología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres), J. A. Porras (Servicio de Microbiología, Hospital Carlos Haya, Málaga), B. Lafarga (Servicio de Microbiología, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas).

BIBLIOGRAFÍA

- Cuevas O, Cercenado E, Vindel A, Guinea J, Sanchez-Conde M, Sanchez-Somolinos M, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4240-5.
- Hernandez JR, Pascual A, Canton R, Martínez-Martínez L. [Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals (GEIH-BLEE Project 2002)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:77-82.
- Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE, Jr. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004;38:1279-86.
- Gobernado M. Bacterial resistance and a new antibiotic: tigecycline. *Rev Esp Quimioter* 2006;19:209-19.
- Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med* 2005;352:468-75.
- Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Jama* 2003;290:2976-84.
- Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantón-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.
- Morin CA, Hadler JL. Population-based incidence and characteristics of community-onset *Staphylococcus aureus* infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *J Infect Dis* 2001;184:1029-34.
- Crowcroft NS, Catchpole M. Mortality from methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in England and Wales: analysis of death certificates. *Br Med J* 2002;325:1390-1.
- Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:121-134.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* 2003;31:481-98.
- Rodríguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089-94.
- Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:52-9.
- Noskin GA. Tigecycline: a new glycolcycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5): S303-314.
- CLSI. CaLSIPfastFisDM-SWP.
- Sum PE, Petersen P. Synthesis and structure-activity relationship of novel glycolcycline derivatives leading to the discovery of GAR-936. *Bioorg Med Chem Lett* 1999;9:1459-62.
- Testa RT, Petersen PJ, Jacobus NV, Sum PE, Lee VJ, Tally FP. *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of the glycolcyclines, a new class of semisynthetic tetracyclines. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37: 2270-7.
- Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. *Drugs* 2005;65:2623-35.
- Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ. *in vitro* activity of tigecycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:215-27.
- Bradford PA, Weaver-Sands DT, Petersen PJ. *in vitro* activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):315-32.
- Betriu C, Rodríguez-Avilá I, Gómez M, Culebras E, López F, Álvarez J, et al. Antimicrobial activity of tigecycline against clinical isolates from Spanish medical centers. Second multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56: 437-44.
- Morosini MI, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *in vitro* activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2695-9.
- Sorlozano A, Gutiérrez J, Salmeron A, Luna JD, Martínez-Checa F, Roman J, et al. Activity of tigecycline against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Granada, Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28: 532-6.
- Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ. *in vitro* activity of tigecycline against 3989 Gram-ne-

- gative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:173-9.
25. Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycylcycline, GAR-936 tested against 1,203 recent clinical bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:19-36.
 26. Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Activities of the glycylcycline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:400-4.
 27. Fritsche TR, Sader HS, Stilwell MG, Dowzicky MJ, Jones RN. Potency and spectrum of tigecycline tested against an international collection of bacterial pathogens associated with skin and soft tissue infections (2000-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:195-201.
 28. Long SSea: Principles and practice of pediatric infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1997; pp. 780-93.
 29. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:135-6.
 30. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin—Illinois, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;48:1165-7.
 31. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin—United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:565-7.
 32. Karabinis A, Paramythiotou E, Mylona-Petropoulou D, Kaloogeromitros A, Katsarelis N, Kontopidou F, et al. Colistin for *Klebsiella pneumoniae*-associated sepsis. *Clin Infect Dis* 2004;38:7-9.
 33. Kasbekar N. Tigecycline: A new glycylcycline antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1235-43.
 34. Lázaro E and Otero J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006;30:10-9.