

M. J. Giménez¹
C. García-Rey¹
J. Barberán²
L. Aguilar¹

Experiencia clínica con tigeciclina en el tratamiento de infecciones nosocomiales producidas por aislados con mecanismos de resistencia prevalentes

¹ Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina
Universidad Complutense

² Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla

Este artículo incluye una revisión de la experiencia clínica con tigeciclina en infecciones por microorganismos con los fenotipos de resistencia más prevalentes en la microbiota nosocomial, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y enterococos resistentes a la vancomicina dentro de los gram positivos, y *Acinetobacter baumannii* multirresistente y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido dentro de los gram negativos nosocomiales. La mayoría de los artículos encontrados en la literatura describen la utilización de la tigeciclina en el tratamiento de infecciones graves (sepsis y shock séptico, neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica, etc.) producidas por estos microorganismos multirresistentes, en pacientes que presentan comorbilidades graves (pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), oncológicos, inmunodeprimidos, etc.) y en muchas ocasiones tras el fracaso de otros tratamientos. A pesar de estas circunstancias, tigeciclina presenta unos datos de eficacia favorables. Hacer una evaluación global precisa resultaría muy difícil, ya que aparte de los factores de confusión descritos, se añade la presencia de tratamientos antibióticos concomitantes o secuenciales, así como la falta en algunas comunicaciones de datos clínicos (como comorbilidades), microbiológicos (como sensibilidad antibiótica) y de respuesta terapéutica (como criterios de valoración distintos por distintos autores) relevantes. Por otra parte las series son retrospectivas sin grupo control.

La utilidad de esta revisión se basa en que en la práctica clínica habitual debido a la multirresistencia de los aislamientos en determinadas unidades de determinados servicios, tigeciclina puede ser uno de los escasos agentes activos disponibles frente a determinadas cepas/clones. Además la prevalencia cada vez mayor de estos microorganismos multirresistentes en todo tipo de infecciones, puede condicionar modificaciones en el tratamiento antibiótico empírico

inicial haciéndose necesario antibióticos, como tigeciclina, que sean capaces de cubrir estos microorganismos de forma precoz.

Palabras clave:
Tigeciclina. Infecciones nosocomiales. Multirresistencia.

Rev Esp Quimioter 2009;22(1):48-56

Clinical experience with tigecycline in the treatment of nosocomial infections caused by isolates exhibiting prevalent resistance mechanisms

This article reviews the clinical experience with tigecycline in the treatment of infections caused by microorganisms with prevalent resistance mechanisms among nosocomial microbiota, as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococci, multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and enterobacteria producing extended spectrum β -lactamasas. Most of articles found in the literature describe the use of tigecycline in the treatment of severe infections (sepsis and septic shock, nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia...) produced by multidrug-resistant microorganisms, in patients with multiple comorbidities (admitted in ICU, with malignancies, transplants and/or immunodepressed...) and in many occasions after failures of previous antibiotic treatments. Favourable outcomes with tigecycline are reported in most articles. However, an accurate global assessment is difficult since, in addition to the described confounding factors, there are concomitant or sequential antibiotic treatments in several communications, and lack of relevant clinical (as comorbidities), microbiological (as susceptibility) and outcome (different criteria by different authors) data in others. More even, the described series are retrospective and lack of control groups. Nevertheless the usefulness of this revision is based on the fact that in daily clinical practice the use of tigecycline will increase, since epidemiology of specific hospital medical units shows multidrug resistance among nosocomial isolates and tigecy-

Correspondencia:
Lorenzo Aguilar
Departamento de Microbiología
Facultad de Medicina. Universidad Complutense
Avda. Complutense s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: laguilar@med.ucm.es

cline can be one of the scarce available compounds active against multidrug-resistant strains/clones.

Key words:

Tigecycline. Nosocomial infections. Multidrug resistant.

INTRODUCCIÓN

En una población determinada, como puede ser la población en un hospital (incluyendo pacientes y personal sanitario), donde existe una microbiota específica (considerando en conjunto la presente en portadores —personal sanitario o pacientes— así como la de pacientes infectados por alguno de los componentes específicos de dicha microbiota), se produce una situación dinámica en la que la resistencia constituye un marcador que indica la necesidad de nuevos antibióticos. Los nuevos compuestos, una vez introducidos en dicha comunidad, pueden seleccionar a su vez resistencias preexistentes en el resistoma de la comunidad, o dar lugar a la aparición de nuevas resistencias, que también serán seleccionadas, cerrándose un círculo. Es decir, el consumo de antibióticos, por vía de la selección de resistencias y su difusión en el entorno que nos ocupa, implica indirectamente la necesidad de nuevos antibióticos junto con la necesidad de nuevas políticas de antibióticos y biocidas para contrarrestar las resistencias y romper el círculo (o por lo menos minimizar su retroalimentación). Por ello un nuevo compuesto es necesario sólo si puede contrarrestar las resistencias existentes en una población/comunidad determinada, y posee una capacidad mínima de selección de resistencias en la microbiota específica de dicha comunidad, así como una capacidad mínima de generar nuevas resistencias que afecten a su actividad intrínseca.

Por tanto, la necesidad de un nuevo antibiótico se basa en el perfil de resistencia de los aislamientos más prevalentes en el medio donde se vaya a utilizar más que en la optimización de los regímenes de administración/dosificación y el perfil de seguridad, porque el desarrollo del compuesto no continuaría en el caso de que éstos no fuesen adecuados en comparación con los de los antibióticos disponibles.

Fenotipos de resistencia en aislamientos nosocomiales

Entre las bacterias grampositivas, las especies de los géneros *Staphylococcus* y *Enterococcus* son los principales aislamientos nosocomiales. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) está presente en alrededor del 30% de los aislados¹ y está estabilizada desde el año 2002 al 2006 según datos del Grupo Español para el Estudio de Estafilococos². La resistencia a la meticilina en los estafilococos coagulasa negativos se sitúa alrededor del 65%². En este estudio realizado en España no se detectaron aislamientos con susceptibilidad disminuida a glucopéptidos, aunque se conocen

distintos fenotipos de sensibilidad disminuida a la vancomicina aparecidos probablemente debido al incremento en la utilización de este antibiótico en la década de 1990 por la diseminación de SARM. De acuerdo con publicaciones de otros países, la prevalencia de heterorresistencia intermedia (h-VISA) varía entre el 0 y más del 50%³⁻⁵, sugiriéndose incluso en cepas sensibles a vancomicina con concentración mínima inhibitoria (CMI) cercana al límite de sensibilidad como explicación de la menor respuesta clínica a este antibiótico⁶. Además la tolerancia (definida como CMB/CMI ≥ 16) está presente en el 75% de los h-VISA y en el 15% de los SARM sensibles a vancomicina⁷.

Los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV) constituyen en la actualidad uno de los principales problemas entre patógenos nosocomiales⁸. Aunque la resistencia a vancomicina en *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* parece estar presente en menos del 5% de los aislados (pero con un aumento significativo de un 1,6% en el año 2001 a un 4,4% en el año 2006 en *E. faecium* en el estudio European Antimicrobial Resistance Surveillance System [EARSS])⁹, las cifras son mucho mayores (14,3%) entre las cepas españolas incluidas en un estudio multicéntrico recientemente publicado¹⁰. Además la tolerancia ha de considerarse en el 100% de los aislados de *E. faecium* y *E. faecalis*¹¹.

Con respecto a los aislados gramnegativos nosocomiales, los problemas de resistencia se presentan fundamentalmente en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias. Los principales problemas en *P. aeruginosa* en España son las altas tasas de resistencia a quinolonas, aztreonam y gentamicina, con el sensible aumento de resistencia a carbapenámicos¹². El problema de la resistencia a carbapenámicos (40%) se extiende a *A. baumannii* (que también presenta tasas de resistencia a quinolonas, ceftazidima y gentamicina superiores al 75%)¹³ debido a una alta prevalencia de oxacilinasas con actividad frente a carbapenémico entre los aislados¹⁴ (tabla 1). La resistencia enzimática en las enterobacterias se debe a la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), principalmente de los tipos CTX-M 14, TEM 116 y SHV-2¹⁵, en el 4% de los aislados, fundamentalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*¹³.

Actividad *in vitro* de tigeciclina frente a aislados nosocomiales prevalentes

Tigeciclina es el primero de una nueva clase de antibióticos (glicilglicinas) que actúa inhibiendo la síntesis proteica al unirse a la subunidad 30S del ribosoma para bloquear la entrada de ARNt y así prevenir la elongación de las cadenas peptídicas. Debido a este mecanismo de acción, no presenta resistencia cruzada con los compuestos comúnmente utilizados frente a los grampositivos nosocomiales¹⁶⁻¹⁸ como vancomicina, daptomicina y linezolid. Asimismo, su actividad no se ve afectada por los mecanismos enzimáticos de resistencia presentes en bacterias gramnegativas nosocomiales como BLEE, AmpC, serina-carbapenemasas y metalo-

Tabla 1		Prevalencia de fenotipos de resistencias en microorganismos nosocomiales	
Microorganismo	Tipo de resistencia	Resistencia (%)	Referencia
<i>S. aureus</i>	Meticilina	30	1,2
<i>S. aureus</i>	h-VISA ^a	0 - > 50	3-5
ECN ^b	Meticilina	65	2
<i>Enterococcus</i> spp	Vancomicina	< 5	9
<i>Enterobacteriaceae</i>	BLEE	4	15
<i>P. aeruginosa</i>	Gentamicina	30	12
	Ciprofloxacino	28	
	Aztreonam	23	
	Cefepima	20	
	Imipenem	18	
<i>A. baumannii</i>	Gentamicina	> 75	13
	Quinolonas	> 75	
	Ceftazidima	> 75	
	Imipenem	33	
	Meropenem	29	

^a h-VISA: hetero-VISA.
^b ECN: estafilococo coagulasa negativo.

betalactamasas^{16,19-21}. Aunque la actividad de tigeciclina no se afecta por las bombas de eflujo altamente específicas tipo TET, sí puede hacerlo por bombas de eflujo no específicas de la familia RND que afectan a distintos compuestos y se encuentran en enterobacterias²², *Pseudomonas*²³ y *Acinetobacter*, confiriendo sensibilidad disminuida a aminoglucósidos y fluoroquinolonas²⁴.

De acuerdo con los datos publicados, las tasas de sensibilidad a tigeciclina en SARM y ERV son del 100%^{17,18}, considerando los puntos de corte de sensibilidad establecidos por la Food and Drug Administration (FDA) que son 0,5 µg/ml para *S. aureus* y 0,25 µg/ml para *E. faecalis*²⁵. Además, todos los aislados son inhibidos por concentraciones inferiores a 0,25 µg/ml^{17,18}. Tanto si se consideran los puntos de corte de sensibilidad para las enterobacterias establecidos para tigeciclina por la FDA (≤ 2 µg/ml)²⁵ o los del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) que son ≤ 1 µg/ml²⁶, el 100% de *E. coli* productores de BLEE, AmpC o metalobetalactamasas son sensibles a tigeciclina^{19,20,27}. En el caso de *K. pneumoniae*, existe una minoría sustancial de aislados productores de BLEE que presentan resistencia intermedia a tigeciclina (CMI = 4 µg/ml)²⁰ según los puntos de corte de la FDA, pero esta minoría aumenta de forma significativa si se utiliza el punto de corte del EUCAST²⁰. El efecto sería menos acusado al aplicar el cambio de punto de corte a aislamientos de esta especie productores de metalobetalactamasas²⁷.

Con respecto a bacterias no fermentadoras, tigeciclina no puede considerarse activa *in vitro* frente a *P. aeruginosa*, ya que su CMI₉₀ es ≥ 32 µg/ml²⁸. Con respecto a *A. baumannii*, no hay puntos de corte definidos por la FDA o el EUCAST para tigeciclina, pero la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) ha adoptado el punto de corte de sensibilidad del EUCAST para enterobacterias (≤ 1 µg/ml) para este microorganismo²⁹. En un estudio multicéntrico que incluía ocho centros españoles la CMI₉₀ de tigeciclina para *A. baumannii* determinada mediante microdilución en caldo fue de 1 µg/ml²⁸. Estos resultados se confirmaron en un estudio reciente utilizando el mismo método de determinación de susceptibilidad (CMI₉₀ = 1 µg/ml, rango: 0,03-2)³⁰, poniéndose en duda la idoneidad de la técnica de E-test para la determinación de la susceptibilidad de *A. baumannii* a tigeciclina³⁰.

Por último y con respecto a los anaerobios del grupo *Bacteroides fragilis* la actividad intrínseca de tigeciclina es menor que la que muestra frente a los aislados nosocomiales anteriormente descritos, presentando en un estudio realizado en España una CMI₉₀ de 8 µg/ml frente a todas las especies incluidas en dicho grupo³¹. Este valor de CMI es igual al que define la categoría de susceptibilidad intermedia de acuerdo con los puntos de corte de la FDA (sensible ≤ 4 µg/ml; resistente ≥ 16 µg/ml)²⁵, no habiéndose definido puntos de corte para este grupo por el EUCAST. Estos resultados han sido posteriormente confirmados en un estudio multicéntrico internacional recientemente publicado donde la tasa de cepas resistentes fue < 5% para las distintas especies del grupo *fragilis*³².

Consideraciones farmacodinámicas

En una revisión anterior sobre modelos animales realizados con tigeciclina utilizando aislados con fenotipos de resistencia específicos (entre los anteriormente citados), se establecieron las bases de su farmacodinamia experimental³³. Hay también trabajos que analizan la farmacodinamia de tigeciclina en humanos donde su cinética lineal, su prolongada semivida, su gran volumen de distribución (que hace que las concentraciones séricas no predigan con exactitud la concentración en el foco de infección) y su prolongado efecto postantibiótico *in vivo* hacen que la relación del área bajo la curva (ABC) de concentraciones séricas y la CMI (ABC/CMI) sea el parámetro más adecuado para la predicción de la eficacia microbiológica y subsiguiente eficacia clínica^{34,35}.

Tigeciclina está aprobada por la FDA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED) para su utilización como tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos e infecciones intraabdominales complicadas^{25,36}, en las que se ha investigado el valor de ABC/CMI que predice eficacia^{37,38}. En infecciones de piel y tejidos blandos un valor de ABC/CMI de 17,9 predice eficacia microbiológica frente a *S. aureus* o *Streptococcus* spp mientras que en infecciones intraabdominales un valor de

ABC/CMI de 6,96 predice eficacia microbiológica frente a *E. coli*^{37,38}. Si tenemos en cuenta que el valor de ABC_{0-24 h} de tigeciclina es 4,4 µg x h/ml (tras administración de una dosis de carga de 100 mg seguida de dosis múltiples de 50 mg administradas cada 12 h) o de 6,4 µg x h/ml (tras una dosis única de 100 mg^{35,39}), y la CMI₉₀ es 0,25 µg/ml para estafilococo y *E. coli* y 0,12 µg/ml para enterococo²⁸, se comprueba que se alcanza el valor predictivo de eficacia frente a estas bacterias índice en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos o infecciones intraabdominales. La relación en el foco de infección entre las ABC_{0-24 h} y la CMI es mucho mayor, ya que las ABC_{0-24 h} en bilis, vesícula biliar y colon son 537, 23 y 2,6 veces superiores a la sérica, respectivamente⁴⁰. Lo mismo ocurre en el pulmón, donde el ABC_{0-24 h} es dos veces superior a la sérica⁴⁰.

El problema de estos estudios farmacodinámicos realizados en ensayos clínicos es que el número de aislamientos nosocomiales con fenotipos de resistencia específicos es limitado. El perfil microbiológico, farmacocinético y farmacodinámico de tigeciclina puede resultar muy atractivo para el tratamiento de distintas infecciones producidas por microorganismos nosocomiales con los fenotipos de resistencia descritos al principio de esta revisión. Por ello, el objetivo de este artículo es revisar y analizar las comunicaciones encontradas en la literatura hasta julio de 2008 sobre pacientes y series de pacientes con distintas infecciones producidas por patógenos nosocomiales de los fenotipos de resistencia anteriormente descritos, que han sido tratados con tigeciclina parenteral (sola o en asociación) bajo condiciones de práctica clínica habitual.

Tigeciclina como tratamiento de infecciones producidas por *Acinetobacter baumannii* multiresistente

En una reciente revisión de tigeciclina en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* spp multiresistente (incluyendo resistencia a carbapenámicos)⁴¹ se identificaron ocho estudios publicados (dos series retrospectivas y seis comunicaciones de casos clínicos)⁴²⁻⁴⁹ que incluían un total de 42 pacientes en los que la especie infectante se identificó como *baumannii* excepto en tres casos. Se trataba de infección respiratoria (fundamentalmente neumonía asociada a ventilación mecánica) en 31 pacientes (74%) (con bacteriemia asociada en cuatro casos), bacteriemia en cuatro pacientes, osteomielitis en dos pacientes, y meningitis, mediastinitis, celulitis, infección urinaria e infección intraabdominal en un paciente en cada caso. Se administró tratamiento concomitante con otro(s) antibiótico(s) en 29 pacientes (fundamentalmente un carbapenémico y/o colistina). La respuesta clínica fue favorable en el 76% de los pacientes revisados (32 de 42 pacientes), pero las infecciones producidas por aislados con sensibilidad intermedia a tigeciclina estaban asociadas a peor pronóstico en una de las series⁴². Se produjo una recurrencia de la neumonía asociada a ventilación mecánica en tres pacientes que respondieron fa-

vorablemente al retratamiento^{41,45}. Los autores de la revisión concluyeron que aunque no pueden sacarse conclusiones firmes debido al reducido número de pacientes y al factor de confusión de la administración concomitante de otros antimicrobianos, la respuesta clínica global al tratamiento con tigeciclina identificada en estas series y comunicaciones parece ser favorable⁴¹. Se constató la aparición de resistencia a tigeciclina en tres de los 42 pacientes durante el tratamiento que se asoció a fracaso terapéutico en dos casos^{41,42,45,47}.

En otro análisis retrospectivo los resultados con tigeciclina no fueron tan prometedores⁵⁰. Se identificaron 29 infecciones producidas por *A. baumannii*, con otro agente etiológico concomitante en seis casos (*P. aeruginosa* en cinco de ellos). Los 23 casos restantes se trataron con tigeciclina en monoterapia (11 casos) y en tratamientos combinados en el resto (fundamentalmente asociada a imipenem/cilastatina, piperacilina/tazobactam o colistina). Se trataba de nueve casos de bacteriemia (cuatro de ellas con foco neumónico), cinco neumonías, tres infecciones urinarias, tres infecciones de herida, una traqueobronquitis y una infección intraabdominal. En las nueve bacteriemias, la respuesta clínica fue evaluada como indeterminada en dos casos, negativa en cinco (pero con erradicación microbiológica en uno de ellos) y favorable en dos casos. De las cinco neumonías no bacteriémicas ninguna presentó una respuesta clínica favorable. Mientras que las tres infecciones de herida resultaron en fracaso terapéutico al igual que la infección intraabdominal, las tres infecciones urinarias y la traqueobronquitis se resolvieron favorablemente tanto clínica como microbiológicamente⁵⁰.

En otro artículo publicado se describieron dos casos de aparición de bacteriemia por *A. baumannii* no sensible a tigeciclina durante el tratamiento con tigeciclina de infecciones producidas por *E. faecium* resistente a vancomicina y *Enterobacter cloacae* no sensible a imipenem⁵¹. Los aislados de *A. baumannii* eran multiresistentes, sugiriendo la presencia de bombas de eflujo RND como responsable de la resistencia. Esto parece razonable, ya que la exposición a PABN (inhibidor de la bomba) disminuyó tres diluciones el valor de las CMI de tigeciclina en los aislados así como los valores de cloranfenicol y aminoglucósidos⁵¹.

Un artículo recientemente publicado recoge seis neumonías por *A. baumannii* postrasplante de pulmón⁵², tres de ellas tratadas con tigeciclina y colistina inhalada. De estos tres casos, uno presentó resolución clínica y dos fueron evaluados como fracaso, aunque con erradicación microbiológica en uno de ellos.

Por último, en un artículo publicado en español en el que se analizó la utilización de tigeciclina en Argentina durante el mes posterior a su lanzamiento⁵³, se comprobó que el uso más frecuente en indicaciones no aprobadas ocurría en infección respiratoria grave, con 38 pacientes (36 con neumonía asociada a ventilación mecánica) de un total de

69 pacientes recogidos, lo que representaba un 55%. La tasa de respuesta clínica comunicada fue del 92 %, con documentación microbiológica en el 58% de los casos de infección respiratoria, todos ellos producidos por *Acinetobacter* spp multirresistentes (incluyendo resistencia a carbapenémicos). No se describieron tratamientos concomitantes u otros datos relevantes. Los autores concluyeron que la prescripción de tigeciclina en neumonía asociada a ventilación mecánica es frecuente en Argentina dada la multirresistencia en *A. baumannii*.

En la tabla 2 se puede observar un resumen del tratamiento con tigeciclina en las infecciones respiratorias por *A. baumannii*.

Tigeciclina como tratamiento de infecciones producidas por enterobacterias con mecanismos de resistencia enzimáticos

Una de las series previamente mencionadas en el apartado anterior incluía ocho casos de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de amplio espectro⁴². A diferencia de las infecciones producidas por *Acinetobacter*, en este caso número de pacientes con infecciones graves y múltiples comorbilidades, el valor pretratamiento de la CMI del aislado no pareció estar relacionado con la supervivencia. Esta serie incluía dos casos de infecciones (traqueobronquitis y absceso pélvico) por *E. cloacae* productor de AmpC en pacientes ingresados en la UCI, en los que la respuesta clínica al tratamiento con tigeciclina en monoterapia fue clasificada como incierta y el *exitus* clasificado como no relacionado⁴². También recogía datos de tres neumonías

producidas por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE (CMI de tigeciclina de 0,75–1 µg/ml) en tres pacientes ingresados en la UCI. La respuesta al tratamiento con tigeciclina en monoterapia parenteral fue positiva en una neumonía nosocomial y en una neumonía por aspiración (en la que además se administró tobramicina inhalada). El tercer caso, una neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica en la que el paciente (sometido a inmunodepresión y tratamiento esteroideo por trasplante) también presentaba empiema y la *K. pneumoniae* además de producir BLEE producía carbapenemasas clase A (KPC), se consideró como un fracaso terapéutico del tratamiento de tigeciclina más gentamicina y el *exitus* se clasificó como relacionado⁴².

Existe en la literatura otra comunicación describiendo la respuesta terapéutica favorable al tratamiento con tigeciclina más ciprofloxacino en una paciente que desarrolló neumonía con empiema producida por *K. pneumoniae* productor de KPC durante el tratamiento con fluconazol, ertapenem y linezolid por abscesos hepáticos, pulmonares y empiema en el que se había aislado *E. faecium* resistente a vancomicina y *Candida albicans*⁵⁴. A pesar del éxito terapéutico, comparando el aislamiento de la *K. pneumoniae* pretratamiento con un segundo aislamiento en el empiema, se constató un aumento de la CMI de tigeciclina dentro del rango de sensibilidad según el punto de corte establecido por el Clinical and Laboratory Standards Institute.

Otro artículo publicado recoge el éxito terapéutico con tigeciclina en el tratamiento de una mediastinitis post-bypass coronario producida por *K. pneumoniae* productora de metalobetalactamasas resistente a carbapenámicos con una CMI de tigeciclina de 0,5 µg/ml⁵⁵.

También se recogen en la literatura comunicaciones sobre el tratamiento con tigeciclina de bacteriemias producidas por enterobacterias, encontrándose un total de siete casos: cinco de ellos producidos por *K. pneumoniae* multirresistente y dos por *E. coli* multirresistente^{42,56-58}. La respuesta clínica de una de estas dos infecciones por *E. coli* productor de KPC fue clasificada como incierta⁴², mientras que el segundo caso, una urosepsis con fallo multiorgánico producida por *E. coli* productor de BLEE tratada inicialmente con meropenem, sólo se resolvió totalmente tras el cambio de tratamiento a tigeciclina por presentar el paciente picos febriles⁵⁸. Una de las sepsis por *K. pneumoniae* productora de KPC (CMI de tigeciclina de 0,75 µg/ml) se produjo en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva que recibía tratamiento inmunosupresor por trasplante; se evaluó como fracaso terapéutico después de un tratamiento con tigeciclina, colistina y meropenem y el *exitus* fue clasificado como relacionado⁴². Tres de los cinco casos mencionados de bacteriemia por *K. pneumoniae* multirresistente productora de BLEE se resolvieron rápidamente tras la instauración del tratamiento con tigeciclina en monoterapia⁵⁶. Por último una comunicación de autores españoles⁵⁷ describe en un paciente una bacteriemia posquirúrgica por *K. pneumoniae* multirresistente productora de betalactamasas

Tabla 2			
Tigeciclina en infección respiratoria por <i>A. baumannii</i> multirresistente			
Infección	N	Curación/mejoría n (%)	Referencia
Infección respiratoria ^a	31	24/31 (77,4)	41 (42-49)
Neumonía ^b	9 ^c	1/9 (11,1)	
Traqueobronquitis	1	1/1 (100)	50
Total	10	2/10 (20)	
Neumonía postrasplante pulmonar	3	1/3 (33,3)	52
NAVM	36	33/36 (91,6)	
Neumonía	2	2/2 (100)	53
Total	38	35/38 (92,1)	
Media		62/82 (75,6)	

^a 29 neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVM).
^b *Acinetobacter* como aislamiento único.
^c Cuatro bacteriemias.

VIM-1 y SHV-12 (CMI de tigeciclina de 0,5 µg/ml) tratada con éxito con tigeciclina (asociada a colistina inicialmente y posteriormente en monoterapia) tras el fracaso de las terapias convencionales (meropenem más ciprofloxacino y colistina, y posteriormente aztreonam más colistina) y la localización de un posible reservorio bacteriano (trombo yugular)⁵⁹. En esta línea, autores como Curcio consideran que tigeciclina puede ser utilizada en pacientes con bacteriemia producida por bacterias multirresistentes sensibles a tigeciclina, principalmente cuando existe un foco de infección (como piel y tejidos blandos, pulmones y tracto biliar) donde tigeciclina alcanza altas concentraciones⁶⁰.

Aparte del caso de urosepsis anteriormente comentado hay descritos en la literatura dos casos de infecciones urinarias tratadas con tigeciclina^{42,61}. El primer caso ocurrió en un varón diabético en el que la infección estaba producida por *K. pneumoniae* productora de BLEE con un resultado evaluado como negativo clínicamente pero con erradicación bacteriana tras 11 días de tratamiento con la dosis estándar de tigeciclina⁴². En el segundo caso, la infección urinaria nosocomial producida por *K. pneumoniae* y *Enterobacter aerogenes* multirresistentes (CMI de tigeciclina de 2 y 0,5 µg/ml, respectivamente) respondió tras 12 días de tratamiento con 200 mg/24 h de tigeciclina intravenosa⁶¹. La justificación de la utilización de dosis más altas de tigeciclina reside en el hecho de que sólo del 15-22% de la tigeciclina administrada se encuentra en forma activa en orina, por lo que es probable que no se consigan concentraciones superiores al valor de la CMI (1-2 µg/ml) en el caso de algunos patógenos nosocomiales en pacientes graves con insuficiencia renal⁶². Puede por tanto postularse que quizás en el caso de la infección urinaria nosocomial sean necesarias dosis de tigeciclina más altas, como las que utilizan los autores del artículo publicado⁶¹, para asegurarse concentraciones de tigeciclina en orina que alcancen el rango terapéutico, ya que al tener este antibiótico una farmacocinética lineal, mayores concentraciones séricas implican mayores concentraciones en orina⁶¹.

Por último, y con respecto a la indicación de infecciones intraabdominales complicadas, un análisis de datos combinados⁶³ de tres ensayos clínicos en fase II, uno de ellos publicado⁶⁴, demostró la eficacia de tigeciclina en 7 de 9 pacientes (78%) infectados por *E. coli* productor de BLEE y en 5 de 6 pacientes (83%) infectados por *K. pneumoniae* productora de BLEE. Los autores concluyeron la eficacia frente a aislados de infección intraabdominal con CMI de tigeciclina ≤2 µg/ml⁶³.

Tigeciclina como tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina

Se describe en la literatura la utilización de tigeciclina en el tratamiento de tres sepsis por SARM, dos neumonías y un absceso hepático⁶⁵⁻⁶⁷. Los tres episodios de sepsis ocurrieron

Tabla 3		Tigeciclina en infecciones por enterobacterias con BLEE, SARM y ERV	
Infección	N	Respuesta favorable n (%)	Referencia
Neumonía			42, 54, 65, 66
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	4	3/4 (75)	
SARM	2	2/2 (100)	
Bacteriemia/sepsis			42, 56-59, 65, 71
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	5	4/5 (80)	
<i>E. coli</i> BLEE	2	1/2 (50)	
SARM	3	3/3 (100)	
ERV	1	1/1 (100)	
Infección urinaria			42, 61
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	1	0/1 (0)	
<i>K. pneumoniae</i> y <i>E. aerogenes</i> BLEE	1	1/1 (100)	
Infección intraabdominal			63, 64
<i>E. coli</i> BLEE	9	7/9 (77,7)	
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	6	5/6 (83,3)	
IPTB complicadas^a			68-70
SARM	53	41/53 (77,4) ^b	
Otras^c			42, 55, 67, 72
<i>E. cloacae</i>	2	0/2 (0)	
SARM	1	1/1 (100)	
ERV	1	1/1 (100)	
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	1	1/1 (100)	

^a 29 neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVM).

^b *Acinetobacter* como aislamiento único.

^c Cuatro bacteriémicas.

en pacientes sometidos a hemodiálisis y se resolvieron favorablemente tras el tratamiento con tigeciclina, que se instauró tras intentos fallidos con antibióticos como vancomicina o daptomicina⁶⁵. Una de las neumonías fue necrosante con abscesos múltiples y empiema bilateral que se trató inicialmente con vancomicina y posteriormente con quinupristina/dalfopristina (que hubo de suspenderse debido a un exantema), resolviéndose la infección con un tratamiento que incluía tigeciclina, toracocentesis y toracotomía con decorticación⁶⁵. La segunda neumonía estaba asociada a ventilación mecánica y se practicó en una paciente 6 semanas después de un trasplante hepático. De localización unilateral, tras 12 días de tratamiento con linezolid la infección se extendió al otro pulmón, cambiándose el tratamiento a tigeciclina y erradicándose el microorganismo tras 3 semanas de tratamiento⁶⁶. Por último, el absceso hepático se resolvió favorablemente tras 9 días de tratamiento con tigeciclina en un paciente que había sido tratado previamente sin éxito con piperacilina/tazobactam, vancomicina y gentamicina y posteriormente linezolid por vía oral⁶⁷.

Con respecto a infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, un análisis combinado de dos ensayos clínicos en fase III⁶⁸, uno de ellos publicado⁶⁹, mostró una tasa de erradicación microbiológica de SARM del 78,1% (25 de 32 pacientes). Resultados similares se obtuvieron en otro ensayo multicéntrico en fase III, donde la tasa de erradicación microbiológica de SARM fue del 76,2% (16 de 21 pacientes)⁷⁰ (tabla 3).

Con respecto a infecciones causadas por ERV existen dos artículos en la literatura, uno en el tratamiento de un shock séptico⁷¹ y otro en el tratamiento de una endocarditis⁷². El shock séptico fue subsiguiente a una peritonitis postoperatoria tras cirugía pancreática y el tratamiento aplicado fue tigeciclina en monoterapia, resultando en curación clínica y microbiológica⁷¹. La endocarditis (válvula mitral perforada con regurgitación grave) se desarrolló en un paciente que previamente había tenido un shock séptico secundario a una infección por un catéter periférico tratada con vancomicina y meropenem. Tras el crecimiento de *E. faecium* (CMI de tigeciclina de 0,06 µg/ml y de daptomicina de 4 µg/ml) en seis hemocultivos, el paciente fue tratado con éxito con tigeciclina más daptomicina⁷².

Por último, se ha publicado recientemente una serie de 70 pacientes graves ingresados en la UCI, con los diagnósticos de infección intraabdominal (50%) o infección intraabdominal más neumonía (14%) como los más frecuentes, tratados con tigeciclina (asociada a otros antibióticos en 49 casos, de los cuales en 29 se asoció a un carbapenámico). Los microorganismos asociados a la infección fueron gram-positivos en un 80% de los casos, asociados o no a otros; concretamente ERV fue el causante de la infección en un 21% de pacientes y SARM en un 6%. La mortalidad fue del 30%, por lo que los autores concluyen que el tratamiento con tigeciclina en pacientes con sepsis grave o shock séptico resulta en una mortalidad baja⁷³.

CONCLUSIONES

Este artículo incluye una revisión de la experiencia clínica con tigeciclina en infecciones por microorganismos con los fenotipos de resistencia más prevalentes en la microbiota nosocomial. La mayoría de los artículos encontrados en la literatura describen la utilización de la tigeciclina en el tratamiento de infecciones graves producidas por estos microorganismos multirresistentes, en pacientes que presentan comorbilidades graves y en muchas ocasiones tras el fracaso de otros tratamientos. A pesar de los buenos resultados descritos, hacer una evaluación global precisa resultaría muy difícil, ya que aparte de los factores de confusión descritos, se añade la presencia de tratamientos antibióticos concomitantes o secuenciales, así como la falta en ciertas comunicaciones de datos clínicos (como comorbilidades), microbiológicos (como sensibilidad antibiótica) y de respuesta terapéutica (como criterios de valoración distintos por distintos autores) relevantes. Por ello, los resultados de esta revisión son descriptivos, ya que se basan en análisis observa-

ciones y retrospectivos, sin grupos control. Aparte de estas limitaciones, la revisión puede resultar útil considerando la ausencia de datos de ensayos clínicos en muchas de las patologías expuestas. Esto tiene relevancia ya que en la práctica clínica diaria debido a la multirresistencia de los aislamientos en determinadas unidades de determinados servicios, tigeciclina puede ser uno de los escasos agentes activos disponibles frente a determinadas cepas/clones. Además la prevalencia cada vez mayor de estos microorganismos multirresistentes en todo tipo de infecciones, puede condicionar modificaciones en el tratamiento antibiótico empírico inicial haciéndose necesario antibióticos, como tigeciclina, que sean capaces de cubrir estos microorganismos de forma precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuevas O, Cercenado E, Bouza E, Castellares C, Trincado P, Cabrera R, et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain: a multicentre prevalence study (2002). *Clin Microbiol Infect* 2007;13:250-6.
2. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. *Staphylococcus* spp. En España: situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:269-77.
3. Liu C, Chambers HF. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3040-5.
4. Khosrovaneh A, Riederer K, Saeed S, Tabriz MS, Shah AR, Hanna MM, et al. Frequency of reduced vancomycin susceptibility and heterogeneous subpopulation in persistent or recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2004;38:1328-30.
5. Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1208-15.
6. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
7. Jones RN. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity, and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 1:S13-24.
8. Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:3-15.
9. Oteo J, Cuevas O, Navarro C, Aracil B, Campos J; Spanish Group of The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Trends in antimicrobial resistance in 3469 enterococci isolated from blood (EARSS experience 2001-06, Spain): increasing ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1044-5.
10. Sader HS, Watters AA, Fritsche TR, Jones RN. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect Dis*. 2007;7:29.

11. Saribas S, Bagdatli Y. Vancomycin tolerance in enterococci. *Chemotherapy*. 2004;50:250-4.
12. Sánchez-Romero I, Cercenado E, Cuevas O, García-Escribano N, García-Martínez J, Bouza E; Spanish Group for Study of *Pseudomonas aeruginosa*. Evolution of the antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in Spain: second national study (2003). *Rev Esp Quimioter*. 2007;20:222-9.
13. Pascual A, Perea E, Álvarez M, Casal M, García de Lomas J, García Rodríguez JA, et al. The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection antimicrobial susceptibility program in Spain: a 5-year analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:195-200.
14. Ruiz M, Marti S, Fernandez-Cuenca F, Pascual A, Vila J. High prevalence of carbapenem-hydrolysing oxacillinases in epidemiologically related and unrelated *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:1192-8.
15. Romero ED, Padilla TP, Hernández AH, Grande RP, Vázquez MF, García IG, et al. Prevalence of clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. producing multiple extended-spectrum beta-lactamases. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:433-7.
16. Sorlózano A, Gutiérrez J, Salmerón A, Luna JD, Martínez-Checa F, Román 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.
17. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Johnson JL, Hsiung A, Dowzicky MJ; Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) Group. In vitro activity of tigecycline against 3989 Gram-negative 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.
18. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, Johnson JL, Dowzicky MJ; Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program) Group. 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.
19. Morosini MI, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. Antibiotic coexistence in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2695-9.
20. Hope R, Warner M, Potz NA, Fagan EJ, James D, Livermore DM. Activity of tigecycline against ESBL-producing and AmpC-hyper-producing Enterobacteriaceae from south-east England. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1312-4.
21. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:570-3.
22. Ruzin A, Visalli MA, Keeney D, Bradford PA. Influence of transcriptional activator RamA on expression of multidrug efflux pump AcrAB and tigecycline susceptibility in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1017-22.
23. Dean CR, Visalli MA, Projan SJ, Sum PE, Bradford PA. Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:972-8.
24. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3375-80.
25. Food and Drug Administration. En: www.fda.gov
26. EUCAST. En: www.escomid.org
27. Pliatsika V, Afkou Z, Protonotariou E, Sofianou D. In vitro activity of tigecycline against metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1406-7.
28. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1018-29.
29. BSAC. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing http://www.bsac.org.uk/_db/_documents/version_7_1_february_2008.pdf (consultado el 23 de julio de 2008).
30. Pillar CM, Draghi DC, Dowzicky MJ, Sahm DF. In vitro Activity of Tigecycline Against Gram-positive and Gram-negative Pathogens as Evaluated by Broth Microdilution and E-test. *J Clin Microbiol* 2008;46:2862-7.
31. Betriu C, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Avial I, Picazo JJ. In vitro activity of tigecycline against *Bacteroides* species. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:349-52.
32. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Ruthazer R, Golan Y, Goldstein EJ, et al. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1649-55.
33. Giménez MJ, Barberán J, Aguilar L. Eficacia terapéutica, modelos animales y farmacodinamia experimental: ¿qué datos conocemos de la tigeciclina? *Rev Esp Quimioterap* 2007;20:387-94.
34. Meagher AK, Ambrose PG, Grasele TH, Ellis-Grosse EJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile for tigecycline—a new glycolcycline antimicrobial agent. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52:165-71.
35. 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;49:220-9.
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED). En: www.agemed.es
37. Meagher AK, Passarell JA, Cirincione BB, Van Wart SA, Liolios K, Babinchak T, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1939-45.
38. Passarell JA, Meagher AK, Liolios K, Cirincione BB, Van Wart SA, Babinchak T, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:204-10.
39. Sun HK, Ong CT, Umer A, Harper D, Troy S, Nightingale CH, et al. Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1629-32.
40. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1221-9.
41. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:45-55.
42. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious

- infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008;46:567-70.
43. Schafer JJ, Mangino JE. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* osteomyelitis from Iraq. *Emerg Infect Dis* 2008;14:512-4.
 44. Wadi JA, Al Rub MA. Multidrug resistant *Acinetobacter* nosocomial meningitis treated successfully with parenteral tigecycline. *Ann Saudi Med* 2007;27:456-8.
 45. Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, Mangino JE. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy* 2007;27:980-7.
 46. Curcio D, Fernández F, Duret F. Tigecycline use in critically ill older patients: case reports and critical analysis. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:312-3.
 47. Reid GE, Grim SA, Aldeza CA, Janda WM, Clark NM. Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. *Pharmacotherapy* 2007;27:1198-201.
 48. Leclerc T, Perez JP, Debieu B, Clapson P, Lenoir B. Traitement d'un shock septique à *Acinetobacter baumannii* multirésistant par tigécycline en association. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:1056-8.
 49. Taccone FS, Rodríguez-Villalobos H, De Backer D, De Moor V, Deviere J, Vincent JL, et al. Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:257-60.
 50. Gallagher JC, Rouse HM. Tigecycline for the Treatment of Acinetobacter Infections: A Case Series September. *Ann Pharmacother* 2008;42:1188-94.
 51. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:128-31.
 52. Sopirala MM, Pope-Harman A, Nunley DR, Moffatt-Bruce S, Ross P, Martin SI. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:804-7.
 53. Curcio D, Fernández F, Duret F. Uso inicial de tigeciclina en Argentina. *Rev Chil Infect* 2007;24:497-9.
 54. Daly MW, Riddle DJ, Ledebner NA, Dunne WM, Ritchie DJ. Tigecycline for treatment of pneumonia and empyema caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy* 2007;27:1052-7.
 55. Evagelopoulos P, Myrianthefs P, Markogiannakis A, Baltopoulos G, Tsakris A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* mediastinitis safely and effectively treated with prolonged administration of tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008;46:1932-3.
 56. Cunha BA. Once-daily tigecycline therapy of multidrug-resistant and non-multidrug-resistant gram-negative bacteremias. *J Chemother* 2007;19:232-3.
 57. Cobo J, Morosini MI, Pintado V, Tato M, Samaranch N, Baquero F, et al. Use of tigecycline for the treatment of prolonged bacteremia due to a multiresistant VIM-1 and SHV-12 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clone. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:319-22.
 58. Krueger WA, Kempf VA, Peiffer M, Nagele U, Unertl KE, Schroeder TH. Treatment with tigecycline of recurrent urosepsis caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2008;46:817-20.
 59. Cobo J, Morosini MI, Cantón R. Commentary on manuscript: Tigecycline for treating bloodstream infections: a critical analysis of the available evidence. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:360-1.
 60. Curcio D. Tigecycline for treating bloodstream infections: a critical analysis of the available evidence. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:358-9.
 61. Cunha BA, McDermott B, Nausheen S. Single daily high-dose tigecycline therapy of a multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter aerogenes* nosocomial urinary tract infection. *J Chemother* 2007;19:753-4.
 62. Curcio D. Treatment of recurrent urosepsis with tigecycline: a pharmacological perspective. *J Clin Microbiol* 2008;46:1892-3.
 63. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S354-67.
 64. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis* 2005;5:88.
 65. Munoz-Price LS, Lolans K, Quinn JP. Four cases of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections treated with tigecycline. *Scand J Infect Dis* 2006;38:1081-4.
 66. Saner FH, Heuer M, Rath PM, Gensicke J, Radtke A, Drühe N, et al. Successful salvage therapy with tigecycline after linezolid failure in a liver transplant recipient with MRSA pneumonia. *Liver Transpl* 2006;12:1689-92.
 67. Khanna N, Inkster T. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hepatic abscess treated with tigecycline. *J Clin Pathol* 2008;61:967-8.
 68. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E; Tigecycline 300 cSSSI Study Group; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 5):S341-53.
 69. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz FJ, Vaasna T, Ross DP, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4658-66.
 70. Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, Campos ME, Curcio D, Ellis-Grosse E, et al. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005;9:251-61.
 71. Swoboda S, Hoppe-Tichy T, Geiss HK, Hainer C, Nguyen TH, Knaebel HP, et al. Septic shock due to vancomycin-resistant enterococci infection. Tigecycline monotherapy. *Anaesthesist* 2007;56:169-74.
 72. Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med* 2007;2:343-4.
 73. Swoboda S, Ober M, Hainer C, Lichtenstern C, Seiler C, Wendt C, et al. Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:729-33.