

Gustavo
Barriga-Angulo,
María de Lourdes
Osorio-Carranza,
Eva Aurora
Sánchez-Hernández

Tigeciclina: actividad *in vitro* en aislamientos de un hospital de infectología

RESUMEN

Objetivo: evaluar la actividad antimicrobiana *in vitro* de tigeciclina en un hospital de infectología

Métodos: se determinaron los porcentajes de sensibilidad antimicrobiana y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 135 organismos gramnegativos y 65 grampositivos obtenidos mediante microdilución en placa para 20 diferentes antimicrobianos, en pacientes hospitalizados con infecciones graves.

Resultados: tigeciclina mostró buena actividad antimicrobiana y las CIM 50 y 90 más bajas de todos los antibióticos evaluados para los microorganismos aislados, incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, microorganismos de la familia enterobacteriaceae y *Acinetobacter baumannii*.

Conclusiones: el uso de antimicrobianos, desinfectantes y antisépticos en el medio hospitalario, ha desarrollado niveles elevados de resistencia antimicrobiana. La tigeciclina puede ser una buena opción contra patógenos grampositivos y gramnegativos, incluyendo *Acinetobacter baumannii* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en infecciones intraabdominales, de piel y tejidos blandos y neumonía adquirida en la comunidad.

SUMMARY

Objective: to evaluate the antimicrobial *in vitro* tigecycline activity at a infectology hospital.

Methods: the antimicrobial susceptibility percentages and minimum inhibitory concentrations (MIC) were determined from 135 gram-negative and 65 gram-positive organisms obtained from both genders of any age hospitalized patients severely infected by plaque microdilution technique for 20 different antimicrobials.

Results: tigecycline showed a good antimicrobial activity and MIC 50 and 90 fold lower of all antibiotics assessed for isolated microorganisms including methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*, as well as for microorganisms in the enterobacteriaceae family and *Acinetobacter baumannii*.

Conclusions: the extensive use of antimicrobial, disinfectants and antiseptics in the hospital setting have developed elevated antimicrobial resistance levels. Tigecycline could be an initial therapeutic alternative against gram-positive and gram-negative including multi-resistant nosocomial pathogens such as *Acinetobacter baumannii* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in intra-abdominal, skin and skin structure infections and in the community acquired pneumonia.

Laboratorio
de Microbiología,
Hospital de Infectología,
Centro Médico Nacional
La Raza, Instituto
Mexicano del Seguro
Social, Distrito Federal,
México

Comunicación con:
Gustavo Barriga-Angulo.
Tels: (55) 5724 5900,
extensiones 23925
y 23942

Correo electrónico:
gustavo.barriga@imss.
gob.mx

Recibido: 11 de octubre de 2008

Aceptado: 17 de julio de 2009

Introducción

Uno de los mayores problemas en la actualidad en salud pública a nivel mundial lo constituye la emergencia de resistencia bacteriana a los antimicrobianos. El incremento progresivo de las tasas de resistencia a las cefalosporinas y la aparición de brotes epidémicos intrahospitalarios por bacilos gramnegativos multirresistentes son dos ejemplos de este fenómeno.

En un estudio realizado en más de 400 unidades de cuidados intensivos en Estados Unidos, la tasa de resistencia de *Klebsiella spp.* a cefalosporinas de tercera generación se incrementó más de seis veces en tres años, llegando a 41 %, la mayor parte debida a la producción de β -lactamasas tipo 1. Las infecciones causadas por estas bacterias tienen un severo impacto económico y de mortalidad en los hospitales, por lo que es necesario disponer de alternativas terapéuticas eficaces.^{1,2}

Palabras clave
tigeciclina
infección hospitalaria
resistencia a
medicamentos

Key words
tigecycline
cross infection
drug resistance

En las últimas décadas se han desarrollado algunos nuevos antimicrobianos, en los que fundamentalmente se ha mejorado el perfil farmacocinético y farmacodinámico. Con las nuevas técnicas de secuenciación genómica se ha conseguido identificar diversos sitios blanco del ADN bacteriano donde estos fármacos pueden ejercer su acción.³ Uno de estos nuevos antimicrobianos es la tigeciclina,⁴ pionera de una nueva clase de antimicrobianos, las gliciliclinas.

Este antibiótico de reciente aparición posee un amplio espectro extendido contra patógenos grampositivos, gramnegativos, anaerobios y atípicos, incluyendo los multirresistentes.

La tigeciclina no se ve afectada por los mecanismos clásicos de resistencia contra las tetraciclinas, incluyendo la actividad de las bombas de eflujo, que disminuyen la concentración de los antibióticos y protección ribosomal, por lo que su comparación con las tetraciclinas es solo por su estructura

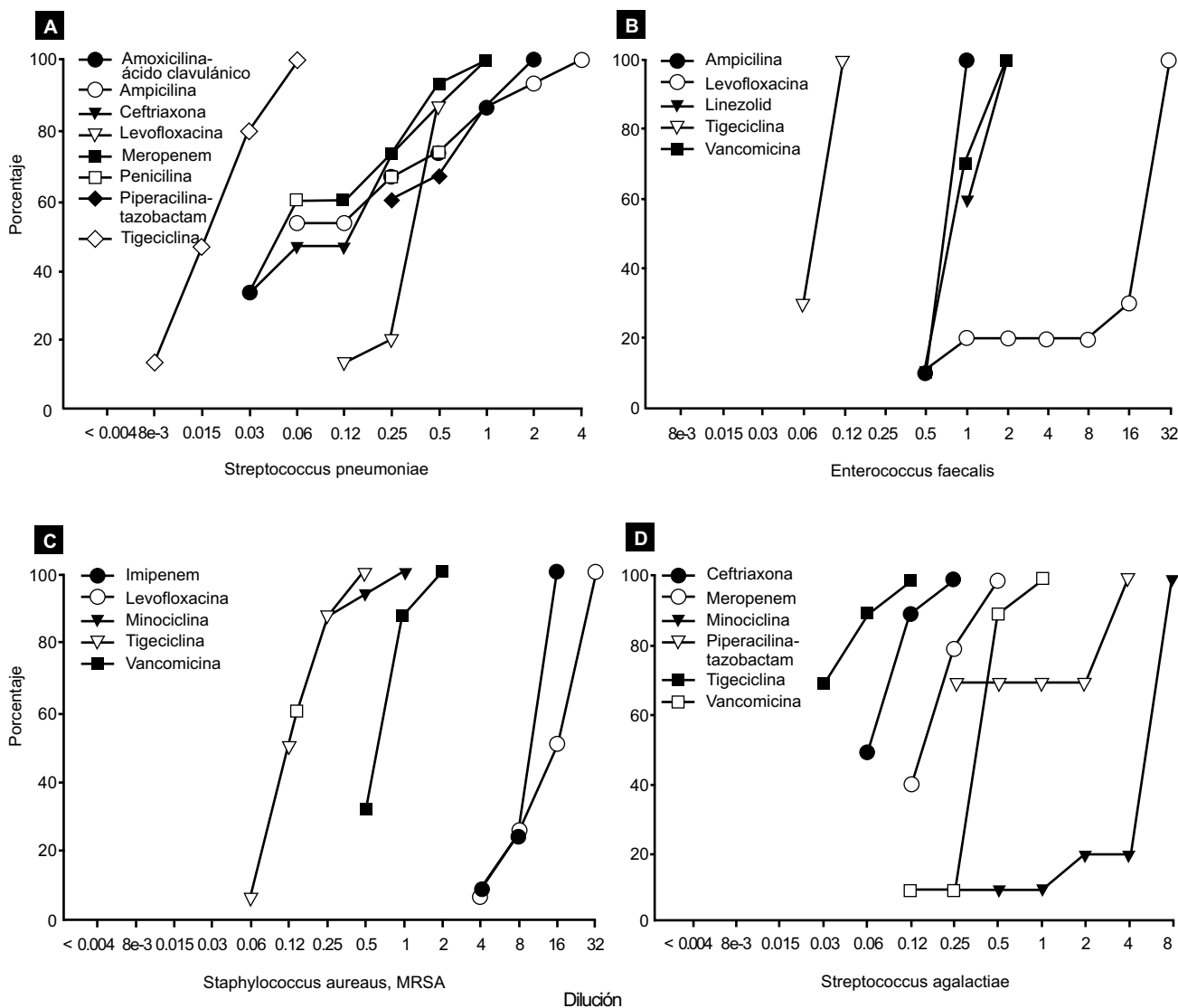


Figura 1. Microdiluciones y porcentaje de inhibición bacteriana en patógenos grampositivos. A) *Streptococcus pneumoniae*. La curva de tigeciclina se separa del resto del grupo con el valor más bajo en la concentración inhibitoria mínima (CIM), seguida por amoxicilina/ácido clavulánico, penicilina y ampicilina. B) *Enterococcus faecalis*. La curva de tigeciclina muestra la menor CIM 50 para realizar su efecto, seguida de ampicilina y vancomicina. La sensibilidad del microorganismo es de 10%, con una resistencia de 80 % a levofloxacina. C) *Staphylococcus aureus*, MRSA. La tigeciclina requirió CIM menor, seguida de minociclina y vancomicina. D) *Streptococcus agalactiae*. Las CIM más bajas requeridas para CIM 50 se obtuvieron con tigeciclina, ceftriaxona y meropenem. El porcentaje de resistencia no está definido para ningún fármaco porque el número de puntos logrados no fue suficiente para una estimación apropiada

base y no por su actividad antimicrobiana, como algunos erróneamente lo han hecho.

Tigeciclina está aprobada para su uso en México en el tratamiento de infecciones intraabdominales e infecciones de piel y tejidos blandos, recientemente se ha aceptado su indicación para neumonía adquirida en la comunidad. Existen numerosos informes de su eficacia en el tratamiento de patógenos multiresistentes incluyendo *Acinetobacter spp.* productor de β -lactamasas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y enterococos.⁵⁻¹³

En los hospitales del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, la frecuencia de infecciones graves por organismos multiresistentes es un problema creciente que eleva los costos de la atención médica, prolongando la

estancia hospitalaria, dando origen a brotes epidémicos así como a tasas de mortalidad elevadas.¹⁴⁻²⁰

El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad antimicrobiana *in vitro* de tigeciclina frente a 200 aislamientos de gérmenes gramnegativos y grampositivos aislados de un mismo número de pacientes hospitalizados del Centro Médico Nacional La Raza con infecciones graves diversas, y comparar su actividad *in vitro* con la de otros antibióticos de uso frecuente en la institución.

Métodos

Se estudiaron 200 aislamientos bacterianos obtenidos consecutivamente de julio de 2006 a julio de

Barriga-Angulo G et al.
Actividad *in vitro*
de tigeciclina

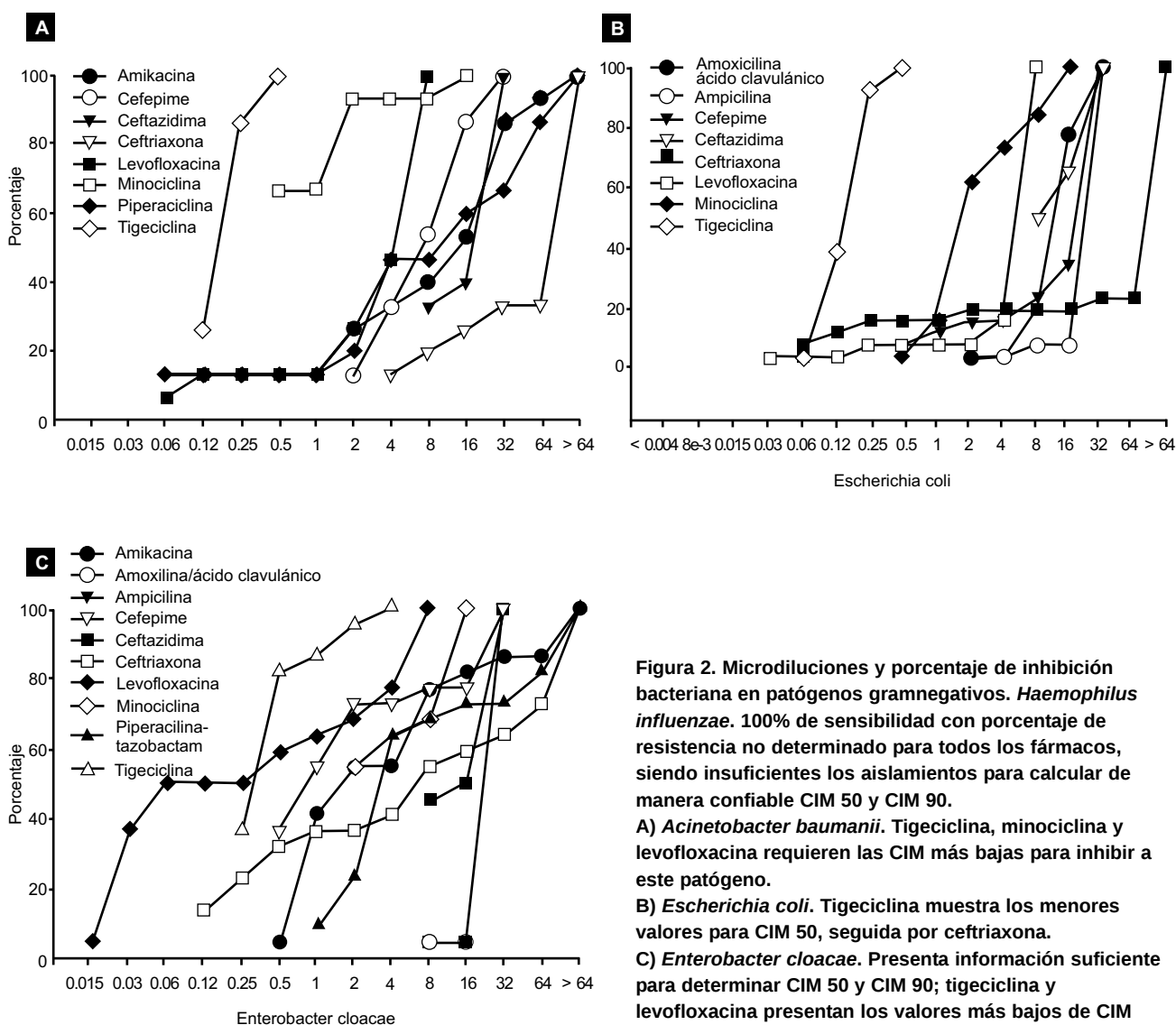


Figura 2. Microdiluciones y porcentaje de inhibición bacteriana en patógenos gramnegativos. *Haemophilus influenzae*. 100% de sensibilidad con porcentaje de resistencia no determinado para todos los fármacos, siendo insuficientes los aislamientos para calcular de manera confiable CIM 50 y CIM 90.

A) *Acinetobacter baumannii*. Tigeciclina, minociclina y levofloxacin requieren las CIM más bajas para inhibir a este patógeno.

B) *Escherichia coli*. Tigeciclina muestra los menores valores para CIM 50, seguida por ceftriaxona.

C) *Enterobacter cloacae*. Presenta información suficiente para determinar CIM 50 y CIM 90; tigeciclina y levofloxacin presentan los valores más bajos de CIM

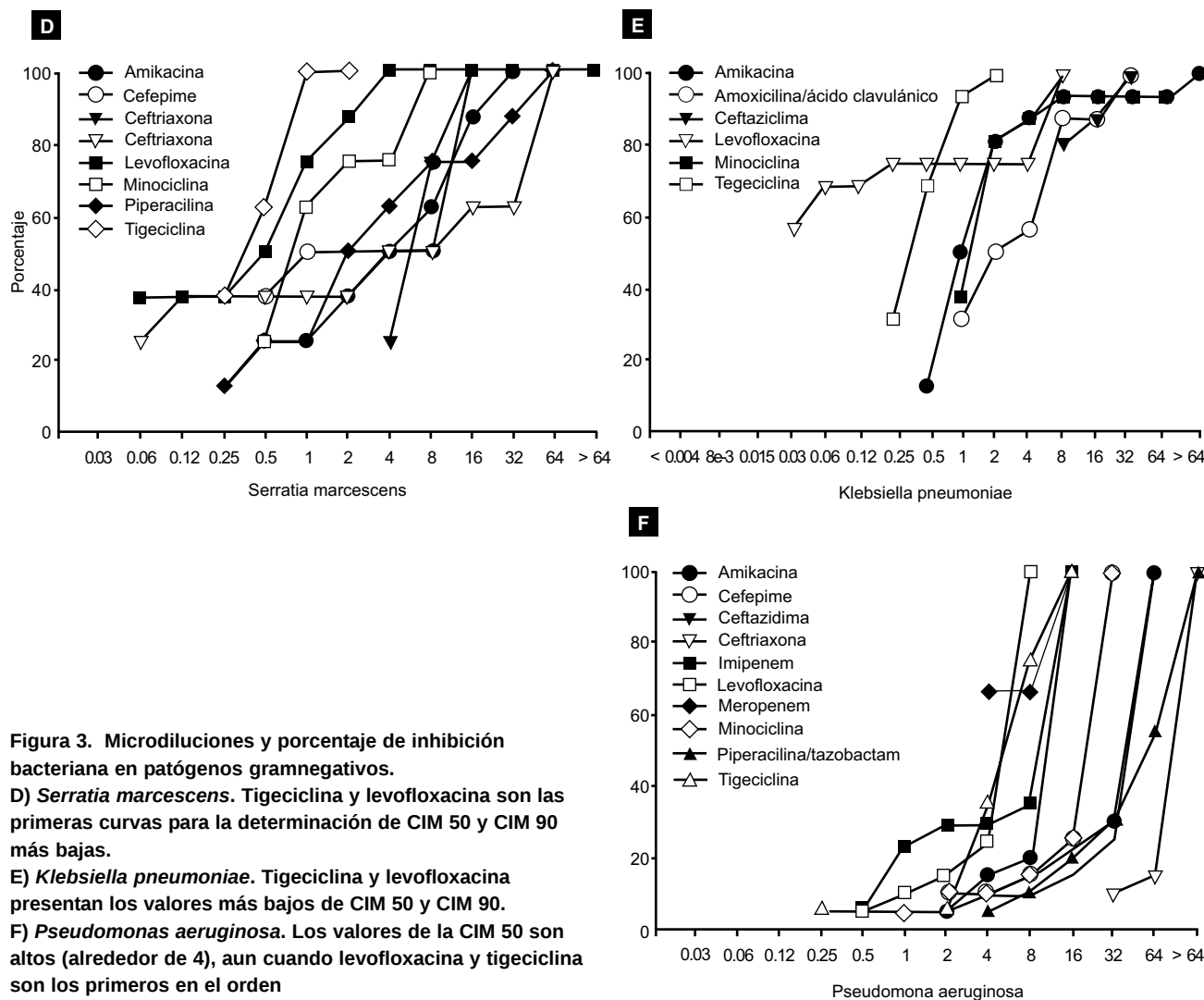
2007, del mismo número de pacientes hospitalizados con infecciones graves atendidos en el Hospital de Especialidades y Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

Todos los aislamientos cumplieron con los criterios de laboratorio de patógenos significativos²¹ para ser considerados agentes causales probados de infección intrahospitalaria, y se les aisló de diversas muestras clínicas como exudados diversos, líquidos corporales, biopsias de tejido, sangre, vías respiratorias altas y bajas; en muestras de orina no excedieron 11 % del total estudiado.

Los aislamientos fueron caracterizados en género y especie, siguiendo las técnicas recomendadas por la Sociedad Americana de Microbiología en cuanto a la obtención de muestras y caracterización microbiológica, y analizados en su sensibilidad antimicrobiana de la siguiente forma:²²⁻²⁴

- *Grampositivos* a amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, ceftriaxona, imipenem, levofloxacina, linezolid, meropenem, minociclina, penicilina, piperacilina-tazobactam, tigeciclina y vancomicina.
- *Gramnegativos* a amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, imipenem, levofloxacina, minociclina, piperacilina-tazobactam y tigeciclina.

Para la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana se llevaron a cabo los procedimientos recomendados por el Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI por sus siglas en Inglés) de Estados Unidos, utilizando microdilución en placa (Microscan, Dade Behring de Sacramento California, USA).²⁵ Los antimicrobianos fueron rehidratados e inoculados utilizando el sistema RENOK a diferentes concentraciones, con una turbidez equivalente



a la del estándar de sulfato de bario de McFarland a 0.5 %.

En *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus agalactiae* se utilizó una suspensión estandarizada de caldo de Mueller-Hinton ajustado en cationes con sangre lisada de caballo a 3 %. En *Haemophilus influenzae* se empleó el medio de prueba de *Haemophilus*.

Las placas se incubaron de 16 a 24 horas a 35 °C y la concentración inhibitoria mínima se determinó considerando la más baja concentración del antibiótico que mostraba inhibición del crecimiento bacteriano; cuando se observó crecimiento en todas las concentraciones se registró como mayor a la máxima concentración; cuando no ocurrió el crecimiento en ninguna de las concentraciones, se registró como menor o igual a la concentración mínima.

El control de calidad se efectuó con cepas de las *American Type Culture Collection* (ATCC por sus siglas en inglés), con rangos conocidos de concentración inhibitoria mínima: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 29619, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Haemophilus influenza* ATCC 49247.

Todos los aislamientos se enviaron al laboratorio *Internacional Health Management Associates, Inc.*, en Schaumburg, Illinois, Estados Unidos, donde se confirmó su identificación y se llevaron a cabo pruebas aleatorias de sensibilidad antimicrobiana para verificar los resultados.

Resultados

Se obtuvieron 200 aislamientos de un igual número de pacientes, 107 correspondieron a muestras de pacientes del sexo masculino y 93 del femenino; 165 fueron adultos y 65 niños; 135 aislamientos fueron de organismos gramnegativos distribuidos de la siguiente forma: 26 *Escherichia coli* (BLEE y no BLEE), 24 *Enterobacter spp.* (BLEE y no BLEE), 24 *Klebsiella spp.* (BLEE y no BLEE), 20 *Pseudomonas aeruginosa*, 18 *Haemophilus influenzae*, 15 *Acinetobacter spp.*, y ocho *Serratia marcescens*; y 65 de grampositivos distribuidos de la siguiente forma: 25 *Staphylococcus aureus*, 15 *Enterococcus spp.*, 15 *Streptococcus pneumoniae* y 10 *Streptococcus agalactiae*.

En la figura 1 se muestran las sensibilidades obtenidas para los aislamientos de los grampositivos (*Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* metilino resistente y *Streptococcus agalactiae*) y en las figuras 2 y 3, las de los gramnegativos (*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia*

coli, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* y *Klebsiella pneumoniae*). La comparación del porcentaje de sensibilidad entre grampositivos y gramnegativos se muestra en el cuadro I.

Discusión

El tipo y localización de las infecciones nosocomiales son muy diversos y los informes publicados consideran las de vías urinarias en primer lugar, seguidas de las heridas quirúrgicas, neumonías, flebitis, bacteriemias, tejidos blandos, etcétera.

Los organismos causales más frecuentes son los bacterianos, destacando los de la familia enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter baumannii*, etcétera; los cuales por la presión selectiva resultado del amplio uso de antimicrobianos, desinfectantes y antisépticos en el medio hospitalario, han desarrollado niveles elevados de resistencia antimicrobiana a la mayoría de los antibacterianos disponibles.

Por lo mencionado y por la falta de nuevos medicamentos, se requieren nuevos antimicrobianos que ofrezcan una alternativa efectiva para el tratamiento de este tipo de infecciones.²⁶⁻³²

Las infecciones adquiridas en los hospitales a nivel mundial constituyen un serio problema de salud pública por su elevada morbilidad y mortalidad y altos costos. En los hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social se informan anualmente más de 30 mil casos, de los cuales fallece 17.5 %, siendo motivo de una sobreestancia hospitalaria de 6.6 días en promedio por cada paciente afectado, con un costo de 7260 dólares por día-paciente y 598 dólares por medicamentos día-paciente.

Tigeciclina es el primer antibiótico perteneciente a la familia de las gliciliclinas, y aunque estructuralmente está relacionado a la minociclina, las modificaciones en su estructura dan como resultado un espectro extendido de actividad antimicrobiana no observado en ningún compuesto tetraciclínico, así como menor susceptibilidad al desarrollo de resistencia bacteriana por los mecanismos de resistencia de protección ribosomal y de bombas de eflujo.

En este estudio se evaluó la actividad de tigeciclina contra 200 aislamientos bacterianos grampositivos y gramnegativos clínicamente relevantes. La actividad *in vitro* de tigeciclina fue notable contra bacterias grampositivas ya que fue efectiva contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilina, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Streptococcus agalactiae*.

Barriga-Angulo G et al.
Actividad *in vitro*
de tigeciclina

Cuadro I
Sensibilidad comparativa de bacilos grampositivos y gramnegativos

	Amk	Alcl	Amp	Cep	Cft	Cfx	Imi	Lev	Lin	Mer	Min	Pen	P/t	Tig	Van
Gramnegativos															
<i>Acinetobacter baumannii</i>	53.3			53.3	33.33	20.0	100.0	26.7		100.0	93.3		60.0		
<i>Citrobacter freundii</i>	100.0	0	0	100.0	50.0	100.0		100.0		100.0	100.0		100.0	100.0	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	100.0	0	0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0			100.0		100.0	100.0	
<i>Enterobacter agglomerans</i>	100.0	0	0	100.0	100.0	100.0		100.0		100.0	100.0		100.0	100.0	
<i>Enterobacter cloacae</i>	81.2	4.5	0	77.2	50.0	54.5	100.0	68.2		100.0	63.6		72.7	95.4	
<i>Escherichia coli</i>	96.1	19.2	8.0	23.1	65.4	19.2	100.0	7.9		100.0	73.1		80.8	100.0	
<i>Haemophilus influenzae (BL Neg)</i>		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		100.0		100.0	100.0		100.0		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100.0	75.0	0	62.5	75.0	37.5	100.0	62.5		100.0	50.0		87.5	87.5	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	93.7	87.5	0	100.0	87.5	93.7	100.0	75.0		100.0	87.5		100.0	100.0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25.0			15.0	20.0	0	29.4	15.0		66.7	10.0		55.0		
<i>Serratia liquefaciens</i>	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0			100.0		100.0	100.0	
<i>Serratia marcescens</i>	62.5	0	0	50.0	75.0	50.0	100.0	75.0		100.0	75.0		75.0	100.0	
Grampositivos															
<i>Enterococcus avium</i>			100.0					0	100.0		100.0	100.0		100.0	100.0
<i>Enterococcus faecalis</i>			100.0					20.0	100.0		0	100.0		100.0	100.0
<i>Enterococcus faecium</i>			0					0	80.0		80.0	0		100.0	100.0
<i>Staphylococcus aureus, SARM</i>		0	0			0	7.6	0	100.0	0	100.0		0	100.0	100.0
<i>Staphylococcus aureus, SASM</i>		100.0	0			100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	0	100.0	100.0	100.0
<i>Streptococcus agalactiae</i>			100.0			100.0		100.0	100.0	100.0		100.0		100.0	100.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		93.3	6.7			86.7		100.0	100.0	66.7	86.7	60.0			100.0
<i>Streptococcus viridians</i>			100.0			100.0		100.0	100.0	100.0		100.0			100.0

■ Puntos de corte aún no definidos por CLSI

□ NR

Amk = amikacina, Alcl = amoxicilina/ácido clavulánico, Amp = ampicilina, Cep = cefepime, Cft = ceftazidima, Cfx = ceftriaxona, Imi = imipenem, Lev = levofloxacina, Lin = linezolid, Mer = meropenem, Min = minociclina, Pen = penicilina, P/t = piperacilina/tazobactam, Tig = tigeciclina, Van = vancomicina

En cuanto a las bacterias gramnegativas demostró ser efectivo contra las cepas multirresistentes de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*, además de ser el único de los antimicrobianos evaluados con actividad antimicrobiana tanto para gramnegativos como para grampositivos.

Conclusiones

El antimicrobiano con mayor sensibilidad y con las concentraciones inhibitorias mínimas más bajas de todos los estudiados fue tigeciclina. Las curvas de sensibilidad muestran una buena concentración inhibitoria mínima tanto para gérmenes gramnegativos como grampositivos, siendo estos resultados similares a obtenidos previamente en los que se demostró la actividad antimicrobiana de amplio espectro extendido de tigeciclina como una opción terapéutica que debe ser considerada de inicio para infecciones de piel y tejidos blandos e intraabdominales,³³⁻³⁵ así como para neumonía adquirida en la comunidad.

Referencias

1. Fish DN, Ohlinger MJ. Antimicrobial resistance: factors and outcomes. *Crit Care Clin* 2006;22(2): 291-311.
2. Frimodt-Moller N, Hammerum AM, Bagger-Skjot L, Hessler JH, Brandt CT, Skov RL, et al. Global development of resistance-secondary publication. *Dan Med Bull* 2007;54(2):160-162.
3. Quinn JP. Clinical strategies for serious infection: a North American perspective. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31(2):389-395.
4. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al. The glycylicylines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* 2004;64(1):63-88.
5. Hoban DJ, Bouchillom SK, Johnson BM, Hohnson JL, Dowzicky MJ. Tigecycline Evaluation and Surveillance (TEST Program) Group. In vitro activity of tigecycline against 6792 gramnegative and grampositive clinical isolates from the global Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(3):215-227.
6. Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) tested against 3498 recent isolates of *Staphylococcus aureus* recovered from nosocomial and community acquired infections. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(5): 567-571.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41(10):1373-1406.
8. Wyeth Pharmaceuticals. Tygacil (tigecycline) for injection (package insert). Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals; 2005.
9. Garrison MW, Nuemiller JJ. In vitro activity of tigecycline against quinolone-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(2):191-196.
10. Slover CM, Rodvold KA, Danziger LH. Tigecycline: a novel broad-spectrum antimicrobial. *Ann Pharmacother* 2007;41(6):965-972.
11. Curcio D, Fernández F. *Acinetobacter* spp. susceptibility to tigecycline: a worldwide perspective. *J Antimicrob Chemoter* 2007;60(2):449-450.
12. Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus*, *baumannii* complex and *Enterobacteriaceae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Infect* 2007;55(1):49-57.
13. Garza GE, Bosques PFJ, González GM, Quintanilla VF, Laca DJ. Actividad antimicrobiana de la tigeciclina contra algunas especies bacterianas grampositivas y gramnegativas de importancia médica. *Enferm Infecc Microbiol* 2007;27(4):118-126.
14. Peredo LVMA, Barriga AG. Resistencia microbiana en los hospitales del Centro Médico La Raza. *Rev Med IMSS* 1982;20(4):401-405.
15. Giono CS, García PME, Barriga AG. Tipificación piocínica de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas del Hospital General del Centro Médico La Raza. *Rev Latinoam Microbiol* 1982;24(2):69-76.
16. Aparicio GO, Giono CS, Barriga AG. Tipificación de cepas de *Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens* causantes de un brote intrahospitalario en una sala de prematuros de una unidad de neonatología. *Laboratory Acta* 1990;2-3:8.
17. Barriga AG, Castillo TNP, Alarcón ON. Estudio comparativo de la sensibilidad in vitro a aminoglucósidos en 6200 cepas de gérmenes gramnegativos. *Rev Mex Patol Clin* 1994;41(2): 51-53.
18. Barriga AG, Castillo TNP, Alarcón ON, Rojas ML, Peredo LVMA. Patrones de susceptibilidad in vitro de organismos aislados en pacientes hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol* 1997;17(3): 79-82.
19. Barriga AG, Rojas ML, Peredo LVMA. Actualidades en los patrones de resistencia a los antimicrobianos en un Centro Médico Nacional. *Rev Mex Patol Clin* 2001;48(2):65-69.
20. Barriga AG, Alarcón ON. Actividad antimicrobiana de las 8 fluoroquinolonas en infecciones de

Barriga-Angulo G et al.
Actividad *in vitro*
de tigeciclina

- vías urinarias y tejidos blandos de pacientes atendidos en el CMR del IMSS. *Med Int Mex* 2004;20 (3):157-164.
21. Emori TG. III National Nosocomial Infections Surveillance System. Surveillance definitions for intravascular catheter associated infections. *Am J Infect Control* 1991;19(1):19-25.
22. Isenberg HP. Clinical microbiology procedures handbook. Second edition. Washington DC: ASM Press; 2004.
23. Lynne SG. Update of the clinical microbiology procedures handbook. Second edition. Washington, DC: ASM Press; 2007.
24. Murray PP. Manual of clinical microbiology. Ninth edition. Washington, DC: ASM Press; 2007.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Seventeenth Informational Supplement 2007 M100-17.
26. Fajardo VR, González SS, Anaya FVE, Osorio CL, Gómez NMV. Vigilancia de infecciones nosocomiales. *Rev Med IMSS* 1995;33(6):571-575.
27. Juárez MIE, Vázquez RA, Games EJ, Sciandra RM, Mercado AJA, Solórzano ST. Costos de infecciones hospitalarias en un grupo de pacientes en un hospital de tercer nivel. *Gac Med Mex* 1999;135 (5):457-462.
28. Molina GJD, Garza RA. Vigilancia de infecciones nosocomiales en un hospital de cardiología. *Salud Publica Mex* 1999;41(Supl 1):S26-S35.
29. Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, Soto JM, Castañón J, Franco G, et al. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter associated bloodstream infection in Mexico City intensive care units: a prospective, matched analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(1):31-35.
30. Ángeles-Garay U, Velázquez-Chávez Y, Anaya-Flores V, Valencia-Martínez JC, López-Guerrero ME. Infecciones nosocomiales en un hospital de alta especialidad, factores asociados de mortalidad. *Rev Med IMSS* 2005;43(5):381-389.
31. Salazar HH, Mireles-Huerta MC, Moreno-Díaz MP, Martínez-Bustamante LE. Infecciones nosocomiales en un hospital de segundo nivel. *Rev Med IMSS* 2002;40(1):44-51.
32. Dillman C. Epidemiology of nosocomial infections. 10 month experience in one hospital. *Curr Ther Res* 1999;57(13):26-29.
33. Murray CK, Hospenthal DR. Treatment of multi-drug resistant acinetobacter. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18(6):502-506.
34. Hawkey P, Finch R. Tigecycline: in-vitro performance as a predictor of clinical efficacy. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(4):354-362.
35. Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, Barauskas G, Datsenko A, Dartois N, et al. Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg* 2005;3(1):35-47.