



Artículo original

El reto de la resistencia bacteriana en México: los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz

Federico Javier Ortiz Ibarra,* Iyari Morales Méndez, ** Avigail Gil Acevedo, ** Jesús Reyna Figueroa,*** Arturo Benítez, **** Jorge Aldrete Velasco,¹ Diego Luna Lerma²

RESUMEN

Antecedentes: la resistencia bacteriana es uno de los retos clínicos más grandes que hoy prevalecen porque va limitando la prescripción de antibióticos que hasta hace poco eran eficaces.

Objetivo: analizar el comportamiento epidemiológico y la susceptibilidad de múltiples microorganismos patógenos aislados entre los años 2004 y 2008 en diversos hospitales en el mundo, frente a los principales antimicrobianos conocidos.

Material y método: revisión y análisis clínico de los resultados del estudio de evaluación y vigilancia epidemiológica de tigeciclina (TEST) del 2004 al 2008, que evaluó la sensibilidad bacteriana de cepas obtenidas de pacientes con distintos procesos infecciosos nosocomiales y de la comunidad, a múltiples antibióticos y su comparación con tigeciclina. Además, se analiza su indicación potencial en otras enfermedades infecciosas.

Resultados: participaron 130 hospitales con 102,829 cultivos positivos de microorganismos patógenos causantes de infecciones intraabdominales, de piel, tejidos blandos y otras. Los resultados, que se presentan en cuadros por continentes y regiones participantes, se analizaron para establecer un panorama globalizado y regionalizado en Latinoamérica y, principalmente en México. Se realiza una correlación clínica de las ventajas y riesgos clínicos potenciales.

Conclusiones: los resultados del programa de vigilancia TEST muestran los porcentajes de susceptibilidad de microorganismos gramnegativos y grampositivos retados, que fue mayor para tigeciclina (98.74 y 99.63%, respectivamente) ventaja que la ubica como una excelente alternativa, como monoterapia, para pacientes con infecciones graves.

Palabras clave: susceptibilidad bacteriana, resistencia bacteriana, tigeciclina.

ABSTRACT

Background: Bacterial resistance is one of the greatest clinical challenges prevalence now is limiting because the prescription of antibiotics that were effective until recently.

Objective: To present an analysis of the epidemiological behavior and susceptibility of diverse pathogenic microorganisms isolated between 2004 and 2008 in various hospitals worldwide before the principal known antimicrobials.

Materials and methods: Review and clinical analysis of the results obtained in the worldwide tigecycline evaluation and epidemiological surveillance trial (TEST) carried out from 2004 to 2008 to evaluate the bacterial sensitivity of strains obtained from patients with different infectious processes, both nosocomial as well as communitarian, to multiple antibiotics compared to tigecycline, in addition to an analysis of its potential use in other infectious pathologies.

Results: The study included the participation of 130 hospitals with a total of 102, 829 cultures positive for the pathogenic microorganisms responsible for intra-abdominal infections, skin infections and soft tissue infections, among others. The results of this trial are presented in tables regionalized for each of the participating continents and regions. An analysis using the results obtained in the worldwide resistance tables was carried out to establish a globalized and regionalized panorama for Latin America, specifically Mexico, as well as a clinical correlation of the potential benefits and risks of the clinical use of tigecycline.

Conclusions: The results observed in TEST show us that in Latin America, and specifically in Mexico, the observed percentages of susceptibility for the principal Gram positive and Gram negative microorganisms challenged exhibit a high susceptibility to tigecycline (98.74 and 99.63%, respectively) indicating this innovative agent is an excellent alternative for the monotherapeutic management of serious infections.

Key words: Bacterial susceptibility, bacterial resistance, tigecycline.

* Subdirector de Investigación Clínica

** Departamento de Infectología e Inmunología.

*** Jefe del Departamento de Infectología e Inmunología Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

**** Gerente anti-infecciosos Wyeth México y Centro América.

¹ Médico internista colegiado

² Subinvestigador clínico, Paracelsus.

Recibido: mayo, 2009. Aceptado: julio, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ortiz IFJ, Morales MI, Gil AA, Reyna FJ, y col. El reto de la resistencia bacteriana en México: los beneficios de contar con una nueva alternativa de manejo antimicrobiano eficaz. Med Int Mex 2009;25(5):361-71.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.niestoeditores.com.mx

El fenómeno de la resistencia bacteriana en el mundo es uno de los más grandes retos de salud que hoy día enfrenta la comunidad médica. El Centro de Control de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos calcula que las complicaciones asociadas con la resistencia bacteriana suman anualmente entre 4000 y 5000 millones de dólares a los costos de cuidados de la salud.

La importancia de este reto radica, principalmente, en dos elementos; el primero: cada vez más microorganismos patógenos establecen elementos de adaptación a los antibióticos que incrementan las tasas de resistencia en todo el mundo e inician la visión apocalíptica de Marc Lipsitch, que en 1995 profetizara en el *New York Times* el “final de los medicamentos milagrosos”. “La evolución de las cepas resistentes podría, en breve, dejar atrás el desarrollo de nuevos fármacos, dejando a los médicos impotentes para tratar infecciones consideradas antes de rutina”.¹ Otro elemento económico en el que muchas compañías farmacéuticas han girado sus prioridades de investigación, enfocándolas al desarrollo de medicamentos para la atención de enfermedades crónico-degenerativas, ha generado que en las últimas dos décadas el desarrollo de nuevos antimicrobianos haya sido muy limitado.²

Debido en gran medida a lo anterior, hoy se presentan escenarios clínicos de difícil manejo médico, como el incremento en la incidencia de pacientes hospitalizados con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), que en algunos países es superior a 60%, así como a la mayor prevalencia de infecciones por este agente en la comunidad. El creciente número de infecciones hospitalarias asociadas con *Staphylococcus coagulans* negativo resistente a meticilina y a la aparición cada vez más frecuente de cepas con heterorresistencia a vancomicina de este patógeno, fenómeno biológico reportado en nuestro país, así como de los casos de resistencia corroborada a vancomicina y otros glicopéptidos.³⁻⁵

Con igual importancia deben verse las infecciones generadas por el complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* resistentes a múltiples fármacos reportadas a nivel mundial, y que además están emergiendo como un problema nacional,⁶⁻⁸ retos que al volorarse en conjunto con las infecciones ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas y de otros microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido, así como de metalobetalactamasas hacen que estos temas se

conviertan en una preocupación mundial y de particular interés para la medicina mexicana.

Bajo la premisa de la necesidad de vigilar para actuar, hoy en día los programas activos de vigilancia epidemiológica del comportamiento bacteriano en la generación de resistencias siguen y seguirán siendo las mejores herramientas para la prevención y control de la diseminación de estas cepas resistentes. Estos programas, además de promover el conocimiento del comportamiento biológico de estos patógenos en el ámbito clínico, establecen la utilidad y eficacia de nuevas alternativas antimicrobianas para poder contener la diseminación de estos patógenos en el ámbito hospitalario y en la comunidad, a fin de reducir el alto costo económico que causan en los hospitales y en el sistema de salud del país.

El objetivo de este artículo es analizar el comportamiento epidemiológico y la susceptibilidad de múltiples microorganismos patógenos aislados de 2004 a 2008 en diversos hospitales del mundo, en comparación con los principales antimicrobianos conocidos y la respuesta clínica con tigeciclina en México.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión y análisis clínico de los resultados obtenidos del estudio de evaluación y vigilancia epidemiológica de tigeciclina en el mundo (TEST).⁹ Es un programa revisado y con múltiples publicaciones¹⁰⁻¹³ de los datos observados de 2004 a 2008. Estos resultados son parte de un estudio multicéntrico internacional (África, Europa, Latinoamérica y Norteamérica) disponibles en la internet.⁹

El análisis y correlación clínica corresponden a los resultados de un ensayo prospectivo para evaluar la sensibilidad bacteriana de cepas patógenas obtenidas de pacientes con distintos procesos infecciosos nosocomiales y de la comunidad, que incluyó infecciones de piel y tejidos blandos, intraabdominales y neumonías adquiridas en la comunidad; en estas tres últimas tiene indicación aprobada la tigeciclina.

Los criterios de inclusión al programa TEST fueron: microorganismos recuperados de aislamientos consecutivos de pacientes con infección clínicamente documentada; sólo se permitió un aislamiento por paciente.

El diseño estableció una muestra de 200 cepas por centro, por año, con una distribución de aislamiento con el siguiente esquema (cuadros 1 y 2).

Cuadro 1. Microorganismos grampositivos

Número	Cepas	Observaciones
15	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
15	<i>Enterococcus spp</i>	Se incluyeron 14 especies potencialmente recuperables
20	<i>Staphylococcus aureus</i>	Se incluyeron cepas meticilino sensibles y meticilino resistentes
10	<i>Streptococcus agalactiae</i>	

Cuadro 2. Microorganismos gramnegativos

Número	Cepas	Observaciones
15	<i>Haemophilus influenzae</i>	
15	<i>Acinetobacter spp</i>	Se incluyeron 11 especies potencialmente recuperables
25	<i>Escherichia coli</i>	
25	<i>Enterobacter spp</i>	Se incluyeron 15 especies potencialmente recuperables
20	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
10	<i>Serratia spp</i>	Se incluyeron ocho especies potencialmente recuperables
25	<i>Klebsiella spp</i>	Se incluyeron 11 especies potencialmente recuperables

En cada uno de los centros participantes, el laboratorio de microbiología local estableció la identificación hasta el nivel de especie. Posterior a ésta, en cada sitio se realizaron ensayos de concentraciones mínimas inhibitorias, determinadas de acuerdo con la metodología del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio, NCCLS (por sus siglas en inglés),¹⁴ utilizando para este fin paneles de microdilución en caldo para microorganismos grampositivos y gramnegativos (Microscan,[®] Dade Behring, Sacramento, CA, EUA).

Las cepas identificadas en cada centro así como la información demográfica obtenida, se enviaron a un laboratorio de referencia (Laboratorios de Microbiología de Estudios Internacionales, una división de International Health Management Associates, Inc. Schaumburg, IL, EUA), utilizando el formulario de recolección de datos

OptiScan,[®] que forma parte del sistema de reconocimiento óptico de caracteres, lo que permitió su inclusión en una base de datos centralizada.

Todas las determinaciones se realizaron con un caldo Mueller-Hinton, excepto las especies de *Streptococcus* que se cultivaron en caldo Mueller-Hinton suplementado con eritrocitos lisados de sangre de caballo; para el ensayo de *Haemophilus influenzae* se utilizó medio específico.

Los paneles se incubaron en aerobiosis a 35°C de 16 a 20 h. En el caso de *Streptococcus spp* y *Haemophilus influenzae*, los paneles se incubaron en las mismas condiciones de 20 a 24 h. Para *Enterococcus spp* en presencia de vancomicina y *Staphylococcus aureus* en presencia de vancomicina u oxacilina, los paneles se incubaron durante 24 h.

El control de calidad se llevó a cabo por cada sitio todos los días de la prueba. Las cepas control utilizadas se mencionan en el cuadro 3.

Cuadro 3. Cepas control

Grampositivos	Gramnegativos
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 y 35218
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 y 49247
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853

El grupo de antibióticos utilizados en los ensayos fue: amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, imipenem, meropenem, levofloxacina, linezolid, minociclina, penicilina, piperacilina/tazobactam, tigeciclina, vancomicina, ceftioxitina, clindamicina y metronidazol.

Todos los microorganismos incluidos se enviaron por mensajería aérea especializada al laboratorio de referencia para la confirmación de la identificación y de los patrones de sensibilidad y resistencia.

Los resultados de estos estudios se presentan en forma amplia en tablas regionalizadas de cada uno de los continentes y regiones participantes. Los resultados observados en las tablas de resistencia mundial se analizaron para establecer un resumen que permitiera conocer un panorama globalizado y regionalizado en Latinoamérica, principalmente de México; además de establecer la correlación clínica de las ventajas y riesgos potenciales de los mismos.

RESULTADOS

Participaron 130 hospitales, para un total de 102,829 cultivos positivos de microorganismos patógenos causantes de infecciones intraabdominales, de piel y tejidos blandos.

El cuadro 4 muestra el número de contribuciones de aislamientos por Continente o región de estudio.

En el cuadro 4 puede apreciarse que la mayor parte se obtuvo en el Norte de América seguido de Europa y Asia Pacífico; Latinoamérica contribuyó con 9,612 microorganismos patógenos, de ellos 1,204 aislados en México.

Cuadro 4. Número de aislamientos por continente o región

Continente o región	Cantidad de aislamientos
Norteamérica (EUA y Canadá)	54,343
Europa	27,596
Asia Pacífico	9,125
África	2,153
Latinoamérica (no incluye México)	8,408
México	1,204
Total	102,829

En el cuadro 5 se presenta, en forma modificada, la distribución por región de las principales cepas recuperadas; esta distribución reúne los principales patógenos reportados en infecciones graves de todos los hospitales participantes.

En el cuadro 6 se analizan, en conjunto, los porcentajes de susceptibilidad reportados por el estudio TEST en cuatro de los continentes incluidos y su comparación con

las cepas estudiadas en México, elementos que permiten presentar un panorama comparativo del comportamiento de las sensibilidades de los patógenos recuperados a los principales antibióticos utilizados y recomendados internacionalmente para tratamiento de infecciones graves.

Los porcentajes globales de susceptibilidad más altos fueron los reportados para tigeiciclina y linezolid; sin embargo, esta observación debe tomarse con cautela. Si bien la tigeiciclina se aprobó contra la mayor parte de los agentes grampositivos y gramnegativos, linezolid por su espectro limitado, sólo fue retado contra patógenos grampositivos, por lo que para esta revisión se decidió presentar por separado, en los cuadros 7 y 8, a los dos grupos bacterianos.

Los resultados de los cuadros 7 y 8 muestran la susceptibilidad encontrada para los múltiples géneros bacterianos estudiados. Al separarse el análisis de los gramnegativos, tigeiciclina tuvo la más alta sensibilidad de todos los antibióticos probados, con el porcentaje de respuesta más bajo de 89.79% en Europa y el más alto de 97.46% en la región Asia Pacífico, seguida de meropenem con susceptibilidad de 84.12% para África y 92.71% para Europa.

En el análisis global de los microorganismos grampositivos muestreados se observó que tigeiciclina tuvo los porcentajes más altos de susceptibilidad, con cifras superiores a 99.37%, seguida de linezolid, con 98.44%.

En relación con los microorganismos incluidos en México (1,204 cepas aisladas de infecciones graves), la susceptibilidad global observada en general a tigeiciclina se consideró una opción adecuada, porque alcanza cifras superiores a 98.7% para grampositivos y gramnegativos, con diferencias significativas. Cuando la comparación

Cuadro 5. Distribución por región de cepas recuperadas

Microorganismo	África	Asia Pacífico	Europa	Norteamérica	Latino América	México
<i>Acinetobacter</i>	175	776	2,178	3,899	636	162
<i>Enterobacter</i>	264	1,220	3,707	6,948	1,221	-
<i>Enterococcus</i>	189	790	2,287	4,737	586	229
<i>Escherichia coli</i>	301	1,325	3,969	7,862	1,337	154
<i>Haemophilus</i>	138	559	1,874	3,499	447	-
<i>Klebsiella</i>	319	1,268	3,813	7,587	1,218	142
<i>Pseudomonas</i>	251	1,093	3,097	6,241	834	252
<i>Serratia</i>	109	474	1,489	2,908	512	-
<i>Staphylococcus</i>	297	1,200	3,734	7,692	1,255	145
<i>Streptococcus</i>	110	420	1,448	2,970	362	120
SUBTOTAL	2,153	9,125	27,596	54,343	8,408	1,204
Total	102,829					

Cuadro 6. Porcentaje de susceptibilidad global por región estudiada (continúa abajo)

	Norteamérica			África			Asia Pacífico			Europa*	
	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%	S%	
Antimicrobiano											
Amikacina	95.93	1.58	2.5	87.81	4.37	7.82	86.91	1.75	11.34	94.47	
Amox/clav	52.77	6.81	40.42	51.4	9.31	39.29	49.42	8.65	41.93	57.63	
Ampicilina	43.57	2.47	53.96	29.24	3.07	67.69	25.45	3.32	71.22	32	
Cefepime	89.22	3.21	7.57	77.71	4.75	17.53	77.42	4.59	17.99	87.38	
Ceftazidima	79.12	3.71	17.16	69.7	5.64	24.67	67.92	6.55	25.54	78.54	
Ceftriaxona	80.57	7.65	11.78	65.38	9.11	25.51	60.6	9.73	29.67	72.17	
Imipenem	97.77	0.44	1.78	90.63	1.4	7.97	89.8	1.71	8.49	94.84	
Meropenem	94.55	0.73	4.73	85.68	1.49	12.83	88.57	2.13	9.3	93.69	
Levofloxacina	74.37	1.94	23.69	74.36	5.02	20.62	69.63	4.21	26.16	78.21	
Linezolid	97.95	1.88	0.17	99.83	0.17	0	98.46	1.54	0	98.89	
Minociclina	81.84	11.72	6.44	59.87	14.77	25.36	66.3	12.59	21.11	70.67	
Penicilina	76.46	0	23.54	51.34	0	48.66	43.82	0.04	56.14	51.99	
Pip/taz	86.78	5.88	7.34	79.18	4.31	16.5	77.69	5.85	16.46	84.33	
Tigeciclina	97.97	1.41	0.62	97.92	1.2	0.88	98.27	1.33	0.4	94.42	
Vancomicina	78.68	0.8	20.52	100	0	0	97.34	0.37	2.28	98.42	
Cefoxitina										88.19	
Clindamicina										73.96	
Metronidazol										99.76	

* En el grupo europeo se incluyeron otros géneros bacterianos que no se contemplaron en este análisis para homogenizar la muestra

Cuadro 6. Porcentaje de susceptibilidad global por región estudiada (continuación)

	Latinoamérica			México				
	I%	R%	S%	I%	R%	S%	I%	R%
Antimicrobiano								
Amikacina	1.62	3.91	79.56	5.72	14.72	82.5	4.47	13.03
Amox/clav	6.7	35.67	43.77	9.45	46.77	46.49	11.51	42
Ampicilina	4.38	63.62	25.83	3.03	71.14	24.78	5.03	70.19
Cefepime	4.45	8.17	69.27	7.82	22.91	74.86	8	17.14
Ceftazidima	4.89	16.57	59.04	8.8	32.16	57.29	13.09	29.62
Ceftriaxona	9.5	18.33	55.09	8.78	36.14	58.8	8.05	33.15
Imipenem	1.39	3.77	85.19	3.08	11.73	84.96	2.64	12.4
Meropenem	1.75	4.56	83.56	2.85	13.59	87.13	2.61	10.26
Levofloxacina	3.5	18.29	62.48	4.05	33.47	62.14	3.84	34.02
Linezolid	1.11	0	98.78	1.19	0.04	98.55	1.3	0.14
Minociclina	10.11	19.22	65.86	11.08	23.06	62.91	11.87	25.22
Penicilina	0.89	47.13	45.98	0	54.02	49.86	0	50.14
Pip/taz	4.34	11.33	69.36	6.55	24.09	75.09	6.02	18.9
Tigeciclina	3.78	1.79	98.32	1.32	0.36	98.74	0.99	0.27
Vancomicina	0.16	1.42	96.29	0.33	3.37	97.83	0.29	1.88
Cefoxitina	9.17	2.64						
Clindamicina	5.81	20.22						
Metronidazol	0	0.24						

Cuadro 7. Porcentaje de susceptibilidad de microorganismos gramnegativos

	África			Asia Pacífico			Europa			Latinoamérica		
	% S	% I	% R	% S	% I	% R	% S	% I	% R	% S	% I	% R
Amikacina	85.84	4.80	9.35	85.53	1.83	12.64	93.36	1.80	4.84	76.07	6.67	17.26
Amox/clav	44.87	9.1	46	45.39	8.45	46.16	49.78	6.79	43.43	42.16	8.92	48.92
Ampicilina	22.95	5.1	71.95	19.88	5.25	74.87	25.49	6.62	67.89	20.71	4.58	74.71
Cefepime	78.46	4.49	17.04	78.41	4.21	17.38	87.15	4.59	8.26	70.52	7.42	22.06
Ceftazidima	69.27	5.37	25.36	67.95	6.38	25.67	78.11	4.95	16.94	58.05	8.57	33.38
Ceftriaxona	63.73	9.95	26.32	60.40	10.37	29.23	69.64	10.68	19.68	54.84	9.26	35.90
Imipenem	93.12	0.76	6.12	92.29	1.81	5.90	95.39	1.50	3.11	89.57	2.85	7.58
Meropenem	84.12	1.54	14.34	89.04	2.13	8.83	92.71	2.06	5.23	84.68	2.74	12.58
Levofloxacina	75.23	6.92	17.85	74.04	5.21	20.75	80.76	4.36	14.88	64.76	4.99	30.25
Minociclina	64.82	11.74	23.44	71.31	10.87	17.82	73.95	9.37	16.68	68.71	9.76	21.53
Pip/taz	80.10	4.53	15.37	79.81	6.44	13.75	83.73	5.28	10.99	71.63	7.38	20.99
Tigeciclina	97.08	1.76	1.16	97.46	1.83	0.71	89.79	7.33	2.88	96.61	2.6	0.79

Cuadro 8. Porcentaje de susceptibilidad de microorganismos grampositivos

	África			Asia Pacífico			Europa			Latinoamérica		
	% S	% I	% R	% S	% I	% R	% S	% I	% R	% S	% I	% R
Amox/clav	75.76	0	24.24	66.92	0	33.08	83.24	0	16.76	57.93	0	42.07
Ampicilina	67.14	0	32.85	59.72	0	40.28	65.27	0.04	34.69	63.94	0	36.06
Ceftriaxona	87.04	2.02	10.96	81.5	4.12	14.38	89.32	3.7	6.98	77.53	3.18	19.29
Imipenem	74.29	4.76	20.95	71.27	0.9	27.83	89.87	0.72	9.41	59.55	3.72	36.73
Meropenem	90.89	0.26	8.85	89.05	1.32	9.63	94.32	1.29	4.39	82.91	2.51	14.58
Levofloxacina	79.72	0.4	19.88	69.06	1.50	29.44	77.31	1.36	21.33	72.29	1.69	26.02
Linezolid	99.82	0.18	0	98.44	1.56	0	98.79	1.21	0	98.65	1.31	0.04
Minociclina	43.32	21.87	34.81	50.34	15.63	34.03	56.06	12.90	31.04	57.26	14.79	27.95
Penicilina	66.75	0	33.25	59.05	0.08	40.87	64.07	0.04	35.89	62.9	0	37.1
Pip/taz	76.77	0	23.23	69.17	0	30.83	84.65	0	15.35	59.86	0	40.14
Tigeciclina	100	0	0	99.37	0.63	0	99.95	0.04	0.01	99.74	0.26	0
Vancomicina	100	0	0	97.24	0.44	2.32	98.26	0.19	1.55	95.91	0.37	3.72

se realizó contra imipenem y meropenem, que mostraron porcentajes de susceptibilidad global de 84.96% y 87.13%, respectivamente, en comparación con una susceptibilidad global de 98.74% para tigeciclina, también se observó que la susceptibilidad encontrada para los géneros de *Staphylococcus*, incluido los meticilino resistentes y *Enterococcus*, fue de 100% para tigeciclina, lo que ubica a este nuevo antibiótico como opción en el

tratamiento de infecciones graves por estos patógenos (cuadro 9).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos de un estudio de vigilancia epidemiológica sobre procesos infecciosos y resistencia bacteriana aportan evidencia clínico-bacteriológica con-

Cuadro 9. Porcentaje de susceptibilidad global de tigeciclina versus carbapenems

Antimicrobiano	código	No	% Suscept	% I	% Res
Imipenem	IPM	46605	94.04	1.65	4.31
Meropenem	MEM	47970	91.46	2	6.53
Tigeciclina	TIG	79484	98.08	1.49	0.43

sistente que permite la prescripción más racional, segura y eficaz de los antimicrobianos. Uno de los puntos importantes del análisis que debe realizarse de los resultados observados en un estudio de vigilancia epidemiológica sobre resistencias bacterianas, es la interpretación y correlación clínica que estas cifras implican, porque es fundamental comprender que la acumulación de la información obtenida debe tener como finalidad reflejarse clínicamente en una buena toma de decisiones en la atención del paciente con un reto infeccioso, por lo que de los datos observados se contemplan opciones y alternativas para la prescripción razonada y segura en padecimientos infecciosos.

Infecciones intraabdominales

La infección intraabdominal comprende una gran variedad de procesos inflamatorios del peritoneo y de los órganos de la cavidad abdominal, con diversos escenarios clínicos que van desde un absceso localizado a una peritonitis, donde la sepsis intraabdominal es una de las principales y más temidas complicaciones.

Los procesos infecciosos intraabdominales se deben a cambios en la estructura y función del intestino, que permiten el paso de organismos aerobios gramnegativos, grampositivos y anaerobios, a la cavidad intraabdominal. Este tipo de padecimiento afecta a todos los grupos de edad y tiene repercusiones en la calidad de vida y en la economía de las instituciones del sector salud.

En el contexto de la sepsis intraabdominal, ésta puede dividirse en primaria, que es el tipo menos frecuente y donde el origen suele contemplar un proceso de diseminación hematógena o de translocación bacteriana, y la sepsis intraabdominal posoperatoria o secundaria, que se manifiesta en alrededor de 2% de los pacientes operados; se llega a cifras tan altas como 23% de los sujetos operados inicialmente por una infección intraabdominal localizada. Esta complicación es muy temida porque las tasas de mortalidad después de una laparotomía de repetición por sepsis intraabdominal pueden ser superiores a 30%.

Se ha pretendido establecer un predominio específico de los organismos que participan en la infección intraabdominal según el segmento intestinal o víscera lesionada. Por ejemplo, si la lesión es en la primera porción del duodeno, predominarán los estreptococos y los lactobacilos. Si la lesión se ubica en una porción baja del intestino grueso, las enterobacterias, los *Enterococcus* y los microorganismos

anaerobios, como *Bacteroides fragilis*, *Peptoestreptococcus* y *Clostridium*, son los agentes principalmente involucrados. Hoy día estas premisas pueden no ser tan reales: la génesis de la infección intraabdominal tiene un comportamiento polimicrobiano y esta microbiota puede modificarse por tratamientos previos con antibióticos o por la misma enfermedad de base.

La selección inicial del antibiótico en la terapéutica antimicrobiana es extraordinariamente importante en estos pacientes; la prescripción inapropiada se asocia con retraso del tratamiento específico y una consecuente complicación en la evolución clínica del proceso infeccioso, con mayor estancia hospitalaria e incremento en el riesgo de muerte.

Las recomendaciones internacionales aconsejan la prescripción de fármacos de amplio espectro en monoterapia o como tratamiento combinado. Sin embargo, la creciente aparición de microorganismos resistentes a los esquemas convencionales resalta la necesidad de nuevas opciones terapéuticas para estos casos.

Los resultados observados en el programa de vigilancia TEST muestran cómo en Latinoamérica y, principalmente, en México, los porcentajes de susceptibilidad a los principales microorganismos gramnegativos involucrados en la génesis de la infección intraabdominal que fueron probados contra diversos antibióticos que forman parte de la recomendación terapéutica tienen elevada susceptibilidad a tigeciclina (98.74%) a diferencia de 84.96% para imipenem-cilastatina, de 74.86% para cefepime, y 55.29% para ceftazidima (cuadro 5).

Para el grupo de bacterias grampositivas, tigeciclina muestra una susceptibilidad de 99.63% para *Enterococcus* y *Streptococcus* spp y de 100% para *Staphylococcus*, similar a las cifras reportadas con vancomicina y linezolid que mostraron susceptibilidades de 100 y 98.55%, respectivamente. Estos resultados ubican a tigeciclina como una excelente alternativa, como monoterapia, en el tratamiento de infecciones intraabdominales.

Existen estudios clínicos controlados que demostraron en una población de 1,642 pacientes con sepsis intraabdominal, que la eficacia clínica de tigeciclina fue de 86.1%, similar a la observada con imipenem-cilastatina (86.2%).¹⁵⁻¹⁷ La eficacia probada de 89.8% contra 400 cepas de *Bacteroides* spp, patógeno anaerobio generalmente involucrado en infecciones intraabdominales,¹⁸ fortalece la decisión de prescribir tigeciclina

como monoterapia frente al reto polimicrobiano de esta infección.

Otra ventaja adicional que puede contemplarse con la tigeciclina, es su utilidad en casos de infección intra-abdominal asociada a intervención laparoscópica, donde sumado a los agentes tradicionales esperados del tubo digestivo, la participación adicional de microorganismos grampositivos, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* spp, para los que la eficacia de tigeciclina está demostrada, permiten su prescripción con un espectro ampliado de eficacia.

Una de las condiciones clínicas, asociada como complicación del procedimiento a sepsis intraabdominal o de la herida quirúrgica, es la resección laparoscópica del apéndice cecal, sobre todo cuando éste está perforado. En estos casos se aíslan *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli* en el líquido peritoneal y en la herida quirúrgica, para los que la eficacia terapéutica de tigeciclina está demostrada.

También se ha observado infección de la herida quirúrgica en apendicectomías laparoscópicas entre 0.81 a 2.8%, en comparación con apendicetomías abiertas con límites de 1 a 7.24%; sin embargo, el absceso apendicular tiene una frecuencia superior a la observada en cirugías abiertas. Esta diferencia se considera entre 1.84% en comparación con 0.83%, debido probablemente a mayor riesgo de difusión mecánica de las bacterias ocasionado por el dióxido de carbono durante el neumoperitoneo, aunado a la posibilidad de que este gas favorezca el desarrollo de bacterias anaerobias.¹⁹

Uso potencial en cirugía de trauma

Las infecciones son la segunda causa de muerte en pacientes traumatizados y responsables hasta de 80% de las muertes posteriores al traumatismo. Los pacientes politraumatizados con alguna infección tienen cinco veces mayor riesgo de morir que los que no tienen infección. La incidencia de infección en este grupo de pacientes varía de 9 a 36%, con una mortalidad aproximada de 1.5%.

La infección en estos pacientes puede ser en múltiples sitios y la mayor parte son intrahospitalarias. Las heridas traumáticas primero son colonizadas por *Streptococcus* y *Staphylococcus*, y posteriormente por anaerobios.

La incidencia de absceso intraabdominal en traumatismo penetrante de abdomen tiene un rango entre 3 y 50%, dependiendo del tamaño del inóculo y de la bacteria que la haya contaminado. Los principales factores de riesgo

reportados son: lesión orgánica múltiple, lesión pancreato-duodenal y la técnica de empaquetamiento abdominal para control de hemorragia. También se ha documentado que en pacientes con heridas por proyectiles de arma de fuego, el proyectil mismo puede ser un coadyuvante en la formación de abscesos.

En las heridas penetrantes de abdomen, principalmente las que lesionan al colon o al intestino delgado, la formación de abscesos está dada por la microflora, principalmente por *Bacteroides fragilis*, enterococos y bacilos gramnegativos.²⁰

En un estudio realizado en 35 pacientes con traumatismo abdominal severo, 22 de ellos con traumatismo penetrante y 13 con traumatismo cerrado y que tuvieron que ser intervenidos mediante cirugía laparoscópica para empaquetamiento abdominal, se planteó la hipótesis de que en este procedimiento quirúrgico el riesgo de contaminación a la cavidad abdominal era alto, lo que podría originar infecciones intraabdominales secundarias.²¹ En todos los pacientes se tomaron cultivos de sangre, esputo, orina, de catéteres venosos centrales, heridas, abscesos y drenajes diversos. Siete de los 35 pacientes fallecieron antes de concluir el estudio. Los cultivos de la herida del empaquetamiento abdominal fueron negativos en nueve pacientes. En ocho de ellos se aislaron especies de *Staphylococcus*, en siete pacientes la recuperación microbiológica correspondió a *Acinetobacter* y a *Enterococcus* en dos de ellos. De los cultivos tomados en otros sitios diferentes a la herida, los microorganismos aislados con más frecuencia fueron *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus*, de las heridas quirúrgicas abdominales se reportó crecimiento bacteriano en 20 de 29 cultivos. Los organismos más comunes fueron *Staphylococcus* spp y *Acinetobacter*, documentados en 40 y 30%, respectivamente, seguidos de *Enterobacter*. Este perfil reportado muestra que, a excepción de los casos donde *Pseudomonas aeruginosa* se encuentre implicada como el patógeno responsable, de acuerdo con los porcentajes de susceptibilidad observados en el estudio TEST, tigeciclina en un esquema de monoterapia adecuado por su espectro y eficacia demostrada contra los patógenos comúnmente implicados en estas infecciones.

Infecciones de piel y tejidos blandos

Se considera que existe una infección complicada de piel y tejidos blandos cuando ésta implica el tejido profun-

do, cuando requiere intervención quirúrgica o cuando el paciente tiene, concomitantemente, procesos crónico degenerativos o que complican la evolución del proceso infeccioso, como la diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica o neuropatía periférica, etc. Entre éstas se incluyen: celulitis infecciosas, fascitis necrosante, mionecrosis y el pie diabético.

A pesar de que en el paciente inmunocompetente la causa predominante es por participación de cocos grampositivos, principalmente *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, en pacientes con elementos de inmunocompromiso moderado o agudo estas infecciones se caracterizan por deberse a una causa polimicrobiana, con participación de bacterias grampositivas, gramnegativas y microorganismos anaerobios. Esta combinación, aunada a una respuesta inmunitaria deficiente, es lo que impone un reto de prescripción antimicrobiana. El incremento de cepas de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y la emergencia de *Staphylococcus* resistentes a vancomicina, han demandado la necesidad de contar con nuevos tratamientos de primera línea que proporcionen eficacia y seguridad frente a estos patógenos.

Los resultados observados en el programa TEST muestran, a través del tiempo de vigilancia, que tigeciclina tiene una excelente actividad contra los principales microorganismos aislados de infecciones de piel y tejidos blandos, con cifras cercanas a 100% para la cobertura de *Staphylococcus*, incluidos los meticilino resistentes y *Streptococcus* que, sumado a los porcentajes elevados de cobertura contra *Enterococcus* resistentes a vancomicina, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y bacterias anaerobias, la ubican como una alternativa, como monoterapia antibiótica, en estos pacientes.

Estas inferencias microbiológicas son consistentes con los resultados de estudios clínicos controlados multicéntricos que evaluaron la utilidad de tigeciclina en infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, que permitió incluir a 1,057 pacientes asignados al azar a un esquema de tigeciclina *versus* la combinación de vancomicina-aztreonam.²² Los resultados de este estudio mostraron una respuesta muy similar, con una tasa de eficacia clínica de 86.5% para tigeciclina frente a 88.6% del esquema vancomicina-aztreonam. De igual forma, la valoración de la erradicación microbiológica fue de 86.3 *versus* 86.4% respectivamente, sin que en alguna de las dos evaluaciones se encontrara diferencia significativa.²²

Se reportaron resultados similares al comparar tigeciclina con un esquema de imipenem-cilastatina, donde la respuesta clínica fue de 91.3% para pacientes tratados con tigeciclina *versus* 89.9% para los que recibieron imipenem-cilastatina. En este mismo estudio, la tasa de éxito microbiológico fue 91.3% para los pacientes tratados con tigeciclina y 89.9% en los tratados con imipenem-cilastatina.^{23,24}

Cirugía ginecológica

La histerectomía es un procedimiento ginecológico mayor que se realiza frecuentemente. En esta intervención se reporta a las infecciones como una de las complicaciones más frecuentes, con incidencia de 10.5% en histerectomía abdominal, 13.0% en la vaginal y 9.0% en la laparoscópica.²⁵

Debido a que la infección quirúrgica en ginecología proviene primariamente de la diseminación ascendente de bacterias procedentes de la vagina, diversos estudios han demostrado, a través de distintas técnicas de recuperación microbiológica, el perfil infeccioso a tratar. Un estudio realizado por Culligan y colaboradores, en donde se tomaron cultivos vaginales y en el transoperatorio en 31 pacientes a quienes se realizó histerectomía, permitió determinar conteo bacteriano y tipo de espectro microbiológico implicado.²⁶

Los hallazgos mostraron una recuperación de agentes, como lactobacilos en 87%, anaerobios en 45%, *Staphylococcus coagulasa-negativo* en 58%, *Escherichia coli* en 42%, *Staphylococcus aureus* en 16% y *Streptococcus A* hemolítico en 23%.

La infección de heridas quirúrgicas en procedimientos de endoscopia ginecológica es poco común. La mayor parte son dehiscencias de herida con mínima secreción que ceden con lavado mecánico, analgésicos y antibióticos. La fascitis necrosante grave es muy rara; no obstante, el perfil etiológico es muy similar al observado en los casos de histerectomía vaginal, por lo que con base en este patrón infeccioso de acuerdo con los resultados encontrados por el TEST, la cobertura esperada con tigeciclina para este espectro en nuestro país es superior a 98%, lo que la ubica como una buena opción terapéutica en este campo quirúrgico.²⁷

Neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad es, hoy día, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad del paciente adulto. Se estima que en Estados Unidos, cada

año, alrededor de seis millones de personas sufren esta enfermedad y aproximadamente 20% de ellas se hospitalizan. Entre los principales agentes involucrados, *Streptococcus pneumoniae* sigue considerándose el principal patógeno etiológico, seguido de *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* y en los casos graves se ha observado la participación de *Staphylococcus aureus* y algunas enterobacterias, como *Klebsiella pneumoniae*.

Hace poco se reportaron los resultados del análisis de dos estudios clínicos controlados, multicéntricos, de fase III para conocer la eficacia de tigeciclina comparada contra levofloxacina en pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Se incluyeron pacientes de 116 centros hospitalarios de Estados Unidos, México, Sudamérica, Europa, África y Asia.

Los resultados mostraron que de 846 pacientes incluidos, 424 recibieron tigeciclina y 422 levofloxacina. La eficacia clínica encontrada fue de 89% para tigeciclina y de 86.3% para levofloxacina. La eficacia microbiológica observada para tigeciclina fue de 100% para *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis* y *Haemophilus parainfluenzae*, de 94% para *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* y de 82.4% para *Haemophilus influenzae*.²⁸ Estos resultados exhiben a la tigeciclina como una opción eficaz en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad que requiere atención intrahospitalaria.

Uno de los puntos débiles de tigeciclina es su muy pobre actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, por lo que su indicación clínica ante la sospecha o corroboración de este agente debe evitarse. Cuando el proceso infeccioso es polimicrobiano no está contraindicado agregar un agente antipseudomónico al tratamiento con tigeciclina porque la no inducción, modificación o alteración del citocromo P450 permite, en este caso en particular, adicionarlo.

Infecciones en pacientes quemados

Las infecciones en pacientes quemados suelen ser causadas por microorganismos multirresistentes. En un estudio *in vitro*, F. Timurkaynak y colaboradores analizaron 47 aislamientos provenientes de infecciones de 118 pacientes hospitalizados en la unidad de quemados del 2003 al 2006. Entre las bacterias resistentes al menos a seis antibióticos de amplio espectro estaban: *Staphylococcus* resistente a meticilina y *Enterococcus* resistente a ampicilina, 36% de

las muestras se obtuvieron de la piel, 30% de heridas, 25% de sangre y 9% de otras muestras (por ejemplo, catéter, aspiración traqueal y orina). Las concentraciones inhibitorias mínimas fueron de 2, 0.25 y 1.5 mg/L, y las tasas de susceptibilidad fueron de 99.4, 93.6, 85.5% para *Acinetobacter baumannii*, enterococcus y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, respectivamente. Este estudio concluyó que tigeciclina muestra actividad *in vitro* contra aislamientos clínicos multirresistentes de pacientes quemados; es un tratamiento promisorio en este tipo de infecciones.²⁹

Tigeciclina

Tigeciclina es el derivado 9-t-butilglicilamina de minociclina, una nueva clase terapéutica de las glicilciclinas.

Este nuevo antimicrobiano se obtiene de la adición de un aminoácido glicina en la novena posición del eje de la minociclina. Tigeciclina es un antibiótico de amplio espectro extendido, con alcance para microorganismos grampositivos y gramnegativos. Tiene ventajas porque es estable frente a una cantidad importante de mecanismos de resistencia, como la producción de β -lactamasas, incluidas las de espectro extendido. Es estable a mecanismos hiperproductores de AmpC y a la unión de proteínas o alteraciones en la ADN girasa. También es estable frente a genes de resistencia *van*. La tigeciclina se desarrolló, específicamente, para vencer los dos mecanismos principales de resistencia a tetraciclina, como la protección ribosómica y el de bombas de reflujo.

Es el primer compuesto antibacteriano del grupo de las glicilciclinas; fue aceptado por la FDA en el 2005 para indicarlo en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones intraabdominales.³⁰

Una de las ventajas de la tigeciclina es que sus propiedades no se afectan a mayor edad del paciente o por enfermedad renal y tampoco requiere ajuste de dosis en ambas circunstancias.³¹ Tigeciclina es bien tolerada. La náusea y el vómito son las reacciones adversas más frecuentes en pacientes tratados con este fármaco, pero generalmente no requieren suspenderlo.

Su administración es por vía intravenosa con un esquema de dosificación recomendado de 100 mg inicialmente, seguido de 50 mg cada 12 horas durante 5 a 14 días. La FDA lo aprobó para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales y, recientemente, para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad.^{32,33}

REFERENCIAS

- Lipschit M. Fears growing over bacteria resistant to antibiotics. *New York Times* 1995 12 Sep. C1.
- Wenzel RP. The antibiotic pipeline-challenges, cost and values. *N Eng J Med* 2004;351:523-26.
- Weber JT. Community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2005;41:S269-S72.
- Tenover FC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:275-80.
- Reyna FJ, Ramírez LA, Villeda GG, et al. Primer informe de *Staphylococcus haemolyticus* con susceptibilidad reducida a vancomicina aislado de un paciente con neuroinfección neonatal en una institución mexicana. *Gac Med Mex* 2007;143:165-67.
- Cornejo P, Velázquez A. Tendencia del perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos de sangre en un hospital oncológico (1998-2003). *Salud Pública de México* 2005;47(4):288-93.
- Paredes P, Rivera MC, Duran PE, et al. Estudio bacteriológico del paciente con peritonitis debida a diálisis peritoneal continua ambulatoria en el Hospital General de México. *Med Int Mex* 2006;22:172-82.
- Tinoco JC, Sifuentes O, Donis H y col. Tasas de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp, aisladas de hemocultivos. Programa de Resistencia bacteriana en México. *Enf Infec Microbiol* 2002;22:81.
- <http://www.testsurveillance.com/index.php?key=097b78da12a02f6a2c80e7c65e60e768>.
- Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, Stevens TM, y col. Evaluación *in vitro* de tigeciclina y compuestos comparativos en 3,049 aislados clínicos: 2001 a 2002. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 2005;51:291-95.
- Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM, y col. Actividad *in vitro* de tigeciclina contra 3,989 aislados clínicos gramnegativos y grampositivos del Estudio de Evaluación y Vigilancia de Tigeciclina en EU. (Programa TEST; 2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005;52:172-79.
- Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson BM, et al. Actividad *in vitro* de tigeciclina contra 6,792 aislados clínicos gramnegativos y grampositivos del Estudio de Evaluación y Vigilancia de Tigeciclina Mundial (Programa TEST; 2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005;52:215-27.
- Rossi F, García P, Ronzon B, et al. Rates of antimicrobial resistance in Latin America (2004-2007) and *in vitro* activity of the Glycylcycline Tigecycline and others antibiotics. *BJID* 2008;12:405-15.
- National Committee for clinical Laboratory standards, 2003. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A5, vol 20. National Committee for clinical Laboratory standards. Wayne. Pa.
- Oliva ME, Rekha A, Yellin A, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem-cilastatin in patient with complicated intraabdominal infections. *BMC Infectious Diseases* 2005;5:88-93.
- Babinchack T, Grosse EE, Dartois N, et al. The efficacy and safety of Tigecycline for the treatment of complicated intraabdominal infections: Analysis of pooled clinical trials data. *CID* 2005;41:S354-67.
- Mallick R, Sun S, Schell S. Predictors of efficacy and health resource utilization in treatment of complicated intra-abdominal infections. Evidence for pooled clinical studies comparing Tigecycline with Imipenem-cilastatin. *Surg Infect (Larchmt)* 2007;8(2):159-72.
- Betriu C, Culebras E, Gómez M, et al. Activity *in vitro* of Tigecycline versus *Bacteroides* species. *Journal of Antimicrob Chemother* 2005;56:349-52.
- Cortez UM, Herrera CG. Complicaciones de la apendicectomía laparoscópica. En: *Complicaciones en cirugía laparoscópica y toracoscópica*. México: Alfil, 2007;p:138.
- Mathur P. Infections in traumatized patients: a growing medico-surgical concern. *Indian J Med Microbiol* 2008;26(3):212-16.
- Granchi TS, Abikhaled JA, Hirshberg A, et al. Patterns of microbiology in intra-abdominal packing for trauma. *J Trauma* 2004;56:45-51.
- Russell GP, Green SL, Klin SR, et al. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for the complicated skin and skin structure infections in hospitalized patient. *Clin Therapeutics* 2004;26:704-14.
- Sacchidanand S, Penn R, Embil J, 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. *Inter J Infect Dis* 2005;9:251-61.
- Breedt J, Teras J, Gardovskis J. Safety and efficacy of tigecycline in the 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.
- Mäkinen J, Johansson J, Tomas C, et al. Morbidity of 10,110 hysterectomies by type of approach. *Human Rep* 2001;16(7):1473-78.
- Culligan P, Heit M, Blackwell L. Bacterial colony counts during vaginal surgery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:161-65.
- Sader HS, Jones RN, Stilwell MG, et al. Actividad de tigeciclina examinada contra 26,474 aislados de infecciones del torrente sanguíneo: una recolección de seis continentes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005;52:181-86.
- Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in the community-acquired pneumonia. *Diag Microbiol Infect Dis* 2008;61(3):329-38.
- Timurkaynak FA, Arslan HA, Kurt AO, et al. *In vitro* activity of tigecycline against resistant microorganisms isolated from burn patients. *Burns* 2008;34:1033-36.
- Frampton JE, Curran MP. Tigeciclina. *Drugs* 2005;65:2623-35.
- Muralidharan G, Fruncillo RJ, Micallizi M, et al. Effects of age and gender of the pharmacokinetics of single dose tigecycline in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1656-59.
- Muralidharan G, Micallizi M, Speth J, et al. Pharmacokinetics of tigecycline Alters single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:220-29
- Dilip N. Tigeciclina: evidencia clínica y posicionamiento en el formulario. *International Journals of Antimicrobial Agents* 2005;25:185-92.