

Actividad antimicrobiana de la tigeciclina contra algunas especies bacterianas Gram positivas y Gram negativas de importancia médica

Elvira Garza González ¹, Francisco Javier Bosques Padilla ²
Gloria María González ¹, Fernando Quintanilla Vargas ¹
Jorge Llaca Díaz ²

In vitro antimicrobial activity of tigecycline against some clinically relevant Gram-positive and Gram-negative species isolated in Mexico

Fecha de aceptación: septiembre 2007

Resumen

Se determinó la actividad *in vitro* de la tigeciclina y de otros agentes antimicrobianos contra 175 aislamientos clínicos bacterianos de diferentes especies y grupos fenotípicos. Las cepas fueron obtenidas del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey, N. L. México. Se incluyeron 22 estreptococos, 14 enterococos, 25 cepas de *S. aureus*, 64 enterobacterias, 35 bacilos Gram negativos no fermentadores y 15 cepas de *Haemophilus influenzae*. Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizaron por el método de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) empleando paneles MicroScan. La tigeciclina presentó una excelente actividad antimicrobiana *in vitro* contra todas las bacterias Gram positivas probadas, con valores de CMI₉₀ ≤ 0.5 mg/l, incluyendo contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. La tigeciclina mostró una buena actividad contra la mayoría de las enterobacterias (CMI₉₀ 0.5-2 mg/l) y contra *Acinetobacter baumannii* (CMI₉₀ 0.5 mg/l). *Pseudomonas aeruginosa* fue menos susceptible a la tigeciclina (CMI₉₀ 16 mg/l). La tigeciclina presentó una potente actividad antimicrobiana contra una gran variedad de bacterias patógenas de importancia médica y fue, en la gran mayoría, más activo en comparación con el resto de los antimicrobianos utilizados. Los resultados de este estudio sugieren que la tigeciclina podría ser una excelente alternativa terapéutica contra bacterias patógenas Gram positivas y Gram negativas, incluyendo las reconocidas patógenas nosocomiales multidrogoresistentes *A. baumannii* y SAMR.

Palabras claves: *multidrogoresistente, tigeciclina, actividad antimicrobiana, Acinetobacter sp, SAMR SAMS.*

Abstract

The *in vitro* activity of tigecycline and other antimicrobial agents was determined against 175 bacterial strains representing different species or phenotypic groups isolated in Mexico. Susceptibility testing was performed by Minimum inhibitory concentration (MIC) by a broth microdilution method using MicroScan panels.

Tigecycline exhibited excellent activity against all Gram-positive bacteria, with MIC₉₀ values ≤ 0.5 mg/L, including for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin. Good activity was noted for the majority of the *Enterobacteriaceae* species (MIC₉₀ 0.5-2 mg/L) and *Acinetobacter baumannii* (MIC₉₀ 0.5 mg/L).

Tigecycline exhibited a potent antimicrobial activity against a wide variety of clinically important bacteria pathogens and was frequently more active than other antimicrobial compounds. The results of this study suggest that tigecycline could be an excellent alternative for the treatment of infections related to a wide range of Gram-positive and Gram-negative bacterial pathogens, including the multiresistant nosocomial pathogens *A. baumannii* and MRSA.

Key words: *Multidrug resistant, tigecycline, antimicrobial activity, Acinetobacter sp, MRSA, MRSE.*

¹ Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

² Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León.

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos de las diferentes bacterias patógenas se ha incrementado a pesar de los esfuerzos continuos para controlarla.^{1, 2} Las cepas de estafilococos multi-drogoresistentes (MDR), las enterobacterias y algunos bacilos Gram negativos no fermentadores están asociados a una mayor morbi-mortalidad. Las infecciones causadas por estas bacterias están también relacionadas con un mayor impacto médico y económico.³ Estos factores resaltan la necesidad de contar con alternativas terapéuticas antimicrobianas más eficaces.

La tigeciclina (anteriormente llamada GAR-936) es un derivado de la minocilina pionero de una nueva clase de glicilciclinas.⁴ Este antibiótico posee un amplio espectro contra patógenos Gram positivos y negativos⁵, incluyendo algunos multi-drogoresistentes (MDR).^{6, 7} La tigeciclina no es afectada por los mecanismos clásicos de resistencia contra las tetraciclinas, incluyendo la actividad de bombas de eflujo que disminuyen la concentración intracelular del antibiótico y la actividad de protección ribosomal.⁴

La tigeciclina está actualmente aprobada a nivel mundial para el tratamiento de infecciones graves de piel e infecciones bacterianas abdominales intrahospitalarias.^{8, 11} Ha mostrado buena eficacia en el tratamiento de infecciones por patógenos MDR, incluyendo *Acinetobacter* sp productor de beta lactamasas (BL), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) y enterococos.^{12, 13}

En este estudio, se evaluó la actividad *in vitro* de la tigeciclina y de otros agentes antimicrobianos contra 175 aislamientos clínicos bacterianos de diferentes especies y grupos fenotípicos.

Material y método

Cepas de estudio

Un total de 175 aislamientos clínicos representativos de 11 especies bacterianas fueron recolectados para este estudio de julio del 2006 a enero del 2007 en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey, Nuevo León, México.

Todos los aislamientos cumplieron los criterios de laboratorio de patógenos significativos y fueron considerados como agentes causales probables de infecciones adquiridas en la comunidad o intrahospitalarias. Todas las cepas de bacterias fueron aisladas de diferentes medios como: sangre, tracto respiratorio, piel, heridas y fluidos corporales. Menos del 10%

de los especímenes fueron obtenidos de cultivos de orina. Los criterios de inclusión de los aislamientos fueron independientes de la historia clínica del paciente, la terapia previa con antibióticos, la edad y el sexo.

Los aislamientos fueron identificados a través de pruebas bioquímicas convencionales. Las especies o grupos fenotípicos incluidos fueron: *Acinetobacter baumannii* (n=15), *Enterobacter cloacae* (n=2), *Enterococcus faecalis* (n=10), *Enterococcus faecium* (n=4), *Escherichia coli* (n=26), *Haemophilus influenzae* BL negativo (n=13), *Haemophilus influenzae* BL positivo (n=2), *Klebsiella pneumoniae* (n=16), *Pseudomonas aeruginosa* (n=20), *S. aureus*, SAMR (n=6), *S. aureus* sensible a meticilina, SAMS (n=19), *Streptococcus agalactiae* (n=9) y *Streptococcus pneumoniae* (n=13).

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

Las pruebas de susceptibilidad se realizaron empleando el método de microdilución en caldo utilizando paneles contra Gram positivos y Gram negativos (MicroScan, Dade Behring, Inc., West Sacramento, CA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se incluyeron los microorganismos de control recomendados por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, anteriormente: *the National Committee for Clinical Laboratory Standards*; NCCLS, 2003) (14) e incluyeron a *S. aureus* ATCC 29213, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. pneumoniae* ATCC 49619, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922, y *H. influenzae* ATCC 49247.

La determinación de producción de BL en *H. influenzae* y de resistencia a meticilina en *S. aureus* se llevó a cabo empleando la metodología recomendada por el CLSI. La MDR se definió como la resistencia a por lo menos tres clases de antimicrobianos.

Resultados

Los resultados de las pruebas de susceptibilidad a tigeciclina y a otros agentes antimicrobianos se muestran en el cuadro 1. Los resultados se presentan como CMI₅₀ (CMI en la que el 50% de las cepas fue inhibido), CMI₈₀, CMI₉₀ para cada cepa y antibiótico incluido.

Se detectaron cepas MDR entre los aislamientos de *A. baumannii* ($CMI_{90} > 8 \text{ mg/l}$ para todos los antibió-

ticos excepto para minociclina y tigeciclina), *E. coli* ($\text{CMI}_{90} > 8 \text{ mg/l}$ para todos los antibióticos excepto para tigeciclina y meropenem y cefepime), además se detectaron entre las cepas de SAMR y *P. aeruginosa*, las cuales son conocidas especies MDR.

Actividad de la tigeciclina

La tigeciclina presentó una excelente actividad contra las especies Gram positivas, con $\text{CMI}_{90} \leq 0.5 \text{ mg/l}$, incluyendo SAMR y *S. pneumoniae* resistente a penicilina (cuadro 1).

La tigeciclina mostró también una buena actividad contra las especies de enterobacterias incluidas: CMI_{90} desde 0.5 mg/l (*E. cloacae* y *E. coli*) hasta 2 mg/l (*K. pneumoniae*) (cuadro 1). Adicionalmente, las CMI_{90} observadas para la tigeciclina fueron al menos cuatro veces menores a las observadas para minociclina contra *E. cloacae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae*.

Es de resaltar la excelente actividad de la tigeciclina contra *A. baumannii* ($\text{MIC}_{90}, 0.5 \text{ mg/l}$), *E. coli* ($\text{MIC}_{90}, 0.5 \text{ mg/l}$) y *K. pneumoniae* ($\text{MIC}_{90}, 2 \text{ mg/l}$), principalmente por la MDR observada en las cepas incluidas en este estudio. Una menor actividad *in vitro* se observó contra *P. aeruginosa* (CMI_{90} de 16 mg/l).

Discusión

La resistencia a los antibióticos de los microorganismos Gram positivos y Gram negativos continúa siendo de particular interés en todo el mundo,¹⁻³ por lo que es indispensable contar con nuevas alternativas terapéuticas.

La tigeciclina es el primer antibiótico de las glicilciclinas. Aunque está estructuralmente relacionando con la minociclina, las modificaciones en su molécula dieron como resultado un mayor espectro de actividad y una menor susceptibilidad al desarrollo de resistencia por los microorganismos.^{4, 6, 7}

En este estudio, se evaluó la actividad de la tigeciclina contra 175 aislamientos de bacterias Gram positivas y Gram negativas clínicamente relevantes. En general, la nueva tigeciclina presentó una excelente actividad contra la mayoría de los microorganismos probados, incluso los que fueron MDR.

La actividad *in vitro* de la tigeciclina contra las bacterias Gram positivas fue muy buena. Fue efectiva contra SAMR, SAMS, *Streptococcus* sp, así como contra las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina. Notablemente, la tigeciclina demostró una alta actividad contra *A. baumannii* ($\text{CMI}_{50}, 0.25 \text{ mg/l}$, $\text{CMI}_{90}, 0.5 \text{ mg/l}$). Esta bacteria se ha convertido en un serio patógeno nosocomial debido a su persistencia en el medio hospitalario ya que es comúnmente resistente a los antibióticos convencionales.^{15, 17} Para el tratamiento de estas infecciones, el imipenem/cilastatina, la amikacina, la ampicilina/sulbactam, la colistina, la rifampicina y las tetraciclinas son muy activas¹⁵ pero algunas poblaciones, tal como la descrita en este estudio, *A. baumannii* es resistente a la mayoría de los antimicrobianos. En estos casos en particular, la tigeciclina tuvo una mejor actividad antimicrobiana.

La tigeciclina demostró buena actividad contra las cepas MDR de *E. coli* y *K. pneumoniae*. De hecho, la tigeciclina presentó la más baja CMI_{90} contra *K. pneumoniae* comparado con los otros antibióticos utilizados. Contra *P. aeruginosa*, ni la minociclina ni la tigeciclina tuvieron una actividad antimicrobiana importante. Estos resultados son similares a los reportes previos en los que se demuestra la baja actividad de la tigeciclina contra *P. aeruginosa*.⁶ Esta bacteria sigue siendo una amenaza en los pacientes enfermos severamente inmunocomprometidos.

Los resultados de este estudio son similares a los de estudios previos, en los cuales se demostró la actividad antibacteriana de amplio espectro de la tigeciclina y se le señaló como una opción terapéutica importante contra infecciones causadas por bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo bacterias con reconocida MDR, tal como *A. baumannii*.^{6, 15, 17} Los resultados de este estudio muestran que la tigeciclina es una buena opción para el manejo terapéutico de algunas infecciones bacterianas.

Cuadro 1

Actividad *in vitro* de la tigeciclina y de otros antimicrobianos contra algunas especies de bacterias Gram positivas y Gram negativas de importancia clínica.

Bacteria	Antibiótico	CMI ₅₀	CMI ₈₀	CMI ₉₀
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=15)	Tigeciclina	0.12	0.25	0.5
	Amikacina	3	> 64	> 64
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	0.50.5	> 32	> 32
	Ampicilina	> 32	> 32	> 32
	Cefepime	> 32	32	> 32
	Ceftazidima	16	> 32	> 32
	Ceftriaxona	> 32	> 64	> 64
	Levofloxacina	> 64	8	> 8
	Meropenem	4	16	16
	Minociclina	2	2	2
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=22)	Tigeciclina	> 128	0.5	1
	Amikacina	0.5	8	8
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	2	> 32	> 32
	Ampicilina	> 32	> 32	> 32
	Cefepime	≤ 0.5	1	2
	Ceftazidima	≤ 8	32	> 32
	Ceftriaxona	0.25	8	16
	Levofloxacina	0.06	0.5	0.5
	Meropenem	≤ 0.06	0.12	0.12
	Minociclina	4	16	> 16
<i>Enterococcus faecalis</i> (n=10)	Tigeciclina	0.12	0.25	0.25
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	0.5	1	1
	Ampicilina	1	2	2
	Ceftriaxona	> 64	> 64	> 64
	Levofloxacina	1	1	16
	Linezolid	2	2	2
	Meropenem	8	8	16
	Minociclina	1	> 8	> 8
	Penicilina	4	4	4

Bacteria	Antibiótico	CMI ₅₀	CMI ₈₀	CMI ₉₀
<i>Enterococcus faecalis</i> (n=10)	Piperacilina / Tazobactam	4	4	4
	Vancomicina	1	4	4
<i>Enterococcus faecium</i> (n=4)	Tigeciclina	0.06	0.12	0.12
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	2	>8	>8
	Ampicilina	4	> 16	> 16
	Ceftriaxona	> 64	> 64	> 64
	Levofloxacina	> 32	> 32	> 32
	Linezolid	2	4	4
	Meropenem	> 16	> 16	> 16
	Minociclina	2	> 8	> 8
	Penicilina	> 8	> 8	> 8
	Piperacilina / Tazobactam	> 16	> 16	> 16
<i>Escherichia coli</i> (n=26)	Vancomicina	1	8	8
	Tigeciclina	0.25	0.25	0.5
	Amikacina	2	8	8
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	16	16	16
	Ampicilina	> 32	> 32	> 32
	Cefepime	≤ 0.5	16	32
	Ceftazidima	≤ 8	16	32
	Ceftriaxona	≤ 0.06	> 64	> 64
	Levofloxacina	> 8	> 8	> 8
	Meropenem	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Haemophilus influenzae</i> (BL Negativo) (n=13)	Minociclina	8	16	16
	Piperacilina / Tazobactam	2	16	16
	Tigeciclina	0.5	1	1
	Amikacina	4	8	8
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	0.5	1	2
	Ampicilina	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5
	Cefepime	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5
	Ceftazidima	≤ 8	≤ 8	≤ 8
	Ceftriaxona	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
Levofloxacina	0.015	0.015	0.015	
	Meropenem	≤ 0.06	0.12	0.25

Bacteria	Antibiótico	CMI ₅₀	CMI ₈₀	CMI ₉₀
<i>Haemophilus influenzae</i> (BL Negativo) (n=13)	Minociclina	≤ 0.5	1	1
	Piperacilina / Tazobactam	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Haemophilus influenzae</i> (BL Pos) (n=2)	Tigeciclina	0.25	0.25	0.25
	Amikacina	4	8	8
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	1	1	1
	Ampicilina	4	16	16
	Cefepime	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5
	Ceftazidima	≤ 8	≤ 8	≤ 8
	Ceftriaxona	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Levofloxacina	0.015	0.015	0.015
	Meropenem	≤ 0.06	0.12	0.12
	Minociclina	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=16)	Piperacilina / Tazobactam	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Tigeciclina	0.5	1	2
	Amikacina	4	8	> 64
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	16	16	16
	Ampicilina	> 32	> 32	> 32
	Cefepime	4	4	4
	Ceftazidima	> 32	> 32	> 32
	Ceftriaxona	16	64	64
	Levofloxacina	8	> 8	> 8
	Meropenem	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=20)	Minociclina	8	> 16	> 16
	Piperacilina / Tazobactam	32	128	128
	Tigeciclina	8	16	16
	Amikacina	4	32	32
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	> 32	> 32	> 32
	Ampicilina	> 32	> 32	> 32
	Cefepime	8	16	> 32
	Ceftazidima	16	> 32	> 32
	Ceftriaxona	> 64	> 64	64
	Levofloxacina	0.5	> 8	> 8
	Meropenem	1	4	16

Bacteria	Antibiótico	CMI ₅₀	CMI ₈₀	CMI ₉₀
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=20)	Minociclina	16	> 16	> 16
	Piperacilina / Tazobactam	16	128	128
<i>Staphylococcus aureus</i> , SAMR (n=6)	Tigeciclina	0.12	0.12	0.12
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	8	8	8
	Ampicilina	8	16	16
	Ceftriaxona	64	> 64	> 64
	Levofloxacina	16	16	> 32
	Linezolid	2	2	2
	Meropenem	2	8	> 16
	Minociclina	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25
	Penicilina	> 8	> 8	> 8
	Piperacilina / Tazobactam	8	16	> 16
<i>Staphylococcus aureus</i> , SAMS (n=19)	Vancomicina	1	1	2
	Tigeciclina	0.12	0.25	0.25
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	0.25	0.5	1
	Ampicilina	0.5	1	2
	Ceftriaxona	2	2	4
	Levofloxacina	0.12	0.25	0.5
	Linezolid	2	2	2
	Meropenem	≤ 0.12	≤ 0.12	0.5
	Minociclina	≤ 0.25	≤ 0.25	0.5
	Penicilina	0.5	1	2
<i>Streptococcus agalactiae</i> (n=9)	Piperacilina / Tazobactam	0.5	1	1
	Vancomicina	1	1	2
	Tigeciclina	0.03	0.03	0.03
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	0.06	0.06	0.06
	Ampicilina	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Ceftriaxona	0.06	0.06	0.06
	Levofloxacina	0.5	1	1
	Linezolid	1	1	1
	Meropenem	≤ 0.12	≤ 0.12	≤ 0.12
	Minociclina	8	8	> 8
	Penicilina	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06

Bacteria	Antibiótico	CMI ₅₀	CMI ₈₀	CMI ₉₀
<i>Streptococcus agalactiae</i> (n=9)	Piperacilina / Tazobactam	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25
	Vancomicina	0.5	0.5	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=13)	Tigeciclina	0.25	0.5	0.5
	Amoxicilina / Ácido Clavulánico	0.06	0.5	1
	Ampicilina	0.12	1	1
	Ceftriaxona	0.12	0.5	0.5
	Levofloxacina	1	1	1
	Linezolid	1	1	1
	Meropenem	≤ 0.12	0.5	0.5
	Minociclina	1	8	8
	Penicilina	0.12	1	2
	Piperacilina / Tazobactam	0.5	2	2
	Vancomicina	0.5	0.5	1

BL: Betalactamasa

SAMR: *S. aureus* resistente a meticilinaSAMS: *S. aureus* sensible a meticilina**Reconocimiento:**

Los autores agradecen al equipo de Internacional Management Associates Inc Schaumburg, IL, USA por la coordinación de este estudio.

Fondo económico:

Este estudio fue patrocinado por Wyeth Pharmaceuticals.

Conflictos de interés:

Nada que declarar.

Bibliografía

1. Fish DN, Ohlanger MJ. "Antimicrobial resistance: factors and outcomes." *Crit Care Clin* 2006;22:291-311.
2. Smith MA, McInnis LA. "Antimicrobial resistance in critical care." *Crit Care Nurs Clin North Am* 2007;19:53-60.
3. Frimodt-Møller N, Hammerum AM, Bagger-Skjøt L et al. "Global development of resistance—secondary publication." *Dan Med Bul* 2007;54:160-162.
4. Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K et al. "The glycyclcyclines: a comparative review with the tetracyclines." *Drugs* 2004;64:63-88.
5. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. "In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycyclcycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936)." *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:738-744.
6. 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;52:215-227.
7. 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;24:567-571.
8. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. "Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections." *Clin Infect Dis* 2005;41:1373-1406.
9. Wyeth Pharmaceuticals. "Tygacil (Tigecycline) for Injection [package insert]." Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2005.

10. Hawkey P, Finch R. "Tigecycline: *in-vitro* performance as a predictor of clinical efficacy." *Clin Microbiol Infect* 2007;13:354-362.
11. Fomin P, Beuran M, Gradauskas A et al. "Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections." *Int J Surg* 2005;3:35-47.
12. Garrison MW, Nuemiller JJ. "In vitro activity of tigecycline against quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci." *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:191-196.
13. Slover CM, Rodvold KA, Danziger LH. "Tigecycline: a novel broad-spectrum antimicrobial." *Ann Pharmacother* 2007;41:965-972.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A6. Wayne, PA: NCCLS, 2003.
15. Murray CK, Hospenthal DR. "Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*." *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:502-506.
16. Curcio D, Fernandez F. "Acinetobacter spp. susceptibility to tigecycline: a worldwide perspective." *J Antimicrob Chemother* 2007 Jun 7;[Epub ahead of print].
17. 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;55:49-57.

