



Estudio multicéntrico de la vigilancia de la susceptibilidad *in vitro* a tigeciclina en Santiago de Chile

Patricia García C., Chrystal Juliet L., Alejandra Fernández V., Marcela San Martín S., Marcela Cifuentes D., Lorena Porte T., Stephanie Braun J., Loriana Castillo D., Maggie Vechiola H., Cecilia Tapia P., Andrea Sakurada Z., Leonardo Chanqueo C., Marusella Lam E., Mónica Espinoza P. y Daniel Curcio F.

Multicenter study on the monitoring of *in vitro* susceptibility to tigecycline in Santiago, Chile

The objective of this multicenter study was to determine tigecycline susceptibility rates, measured by agar diffusion, in nine hospitals in Santiago and to compare these rates with other antimicrobials. Each center studied 20 strains per month. All intermediate and fully resistant strains as well as 10% of susceptible strains were also studied by the broth microdilution method. Overall, 2301 strains were studied displaying the following susceptibility rates for tigecycline: 100% for *Streptococcus* sp, *Enterococcus* sp, and *E. coli* respectively, 99.8% for *Staphylococcus* sp, 93% for *Klebsiella* and 80% for *Acinetobacter baumannii*. For *Proteus*, *Providencia* and *Morganella* the susceptibility rates were 4%. For cefotaxime-resistant *Klebsiella* and imipenem-resistant *A. baumannii* susceptibility rates were 95% and 80% respectively. The agar diffusion and broth dilution method were 100% concordant for tigecycline susceptible strains but only 27% for resistant or intermediate strains represented mostly by *Acinetobacter baumannii*. The majority of these strains (57/59) proved to be susceptible after retesting. The great majority (96,6%) of strains tested from nine Chilean hospitals proved to be susceptible to tigecycline with exception for *Proteus*, *Providencia* and *Morganella* (66% resistance). Using the agar diffusion method for measuring tigecycline susceptibility to *A. baumannii* may be misleading.

Key words: Tigecycline, susceptibility, agar diffusion method.

Palabras clave: Tigeciclina, susceptibilidad, difusión en agar.

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago
Departamento de Laboratorios Clínicos (PGC, MLE, MEP)
Hospital Del Salvador, Santiago (CJL, AFV)
Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago (MSMS)
Hospital San Borja-Arriarán, Santiago (MCD)
Hospital Militar, Santiago (LPT, SBJ)
Hospital Mutua de Seguridad, Santiago (LCC)
Hospital San José, Santiago (MVH)
Hospital San Juan de Dios, Santiago (CTP, LCC)
Hospital Sótero del Río, Santiago (AS)
SRL, Buenos Aires, Argentina (DCF)

Este estudio fue financiado por Laboratorios Wyeth Inc. y corresponde a los datos chilenos de un trabajo colaborativo con Argentina.

Recibido: 30 de junio 2008

Aceptado: 21 de enero 2009

Correspondencia a:

Patricia García C.
pgarcia@med.puc.cl

Introducción

Tigeciclina (Tygacil®, Wyeth Pharmaceuticals) es un antimicrobiano que pertenece a la familia de las gliciliclinas, derivada de la molécula de minociclina, emparentada con las tetraciclinas, que presenta al igual que éstas, un amplio espectro antibacteriano. El desarrollo de este derivado, que incorpora el radical N,N-dimetilglicilamido en la posición 9 de la minociclina, evita los dos principales mecanismos de resistencia a tetraciclinas: la protección ribosomal (genes *tetM* o *tetO*), y los condicionados por bombas de eflujo (como tetA-tetE de enterobacterias y *Acinetobacter* sp y tetK en *Staphylococcus* sp) y ha mejorado el espectro de acción antibacteriana^{1,2}.

El mecanismo de acción, al igual que las tetraciclinas, es la inhibición de la síntesis proteica por unión a la sub-unidad ribosomal 30S (uniéndose en una orientación diferente que las tetraciclinas), donde bloquea la entrada del ARN-t al ribosoma³.

Su comercialización fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en junio de 2005, y posteriormente, por la *European Medicines Agency* (EMA) en abril de 2006, para el tratamiento empírico, en monoterapia, de infecciones intra-abdominales, de piel y tejidos blandos, tanto en el hospital como las adquiridas en la comunidad, incluyendo apendicitis complicadas, perforaciones y abscesos intra-abdominales, infecciones profundas de tejidos blandos, quemaduras y úlceras infectadas^{4,6}.

Tigeciclina representa un gran avance en la terapia antimicrobiana ya que es activa frente a bacterias resistentes grampositivas y gramnegativas. La actividad de tigeciclina se ha estudiado ampliamente, tanto *in vitro* como *in vivo*, sobre una gran variedad de patógenos⁷⁻¹³. Entre los microorganismos grampositivos aerobios es activa sobre *Streptococcus pneumoniae*, incluyendo las cepas resistentes a penicilina; *Staphylococcus aureus* (sensibles y resistentes a meticilina, VISA y VRSA), *Staphylococcus epidermidis*



(sensibles y resistentes a meticilina), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus* grupo anginosus (*S. anginosus*, *S. intermedius* y *S. constellatus*), *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus* y *Enterococcus gallinarum* (sensibles y resistentes a vancomicina) y *Listeria monocytogenes*.

La actividad sobre bacterias gramnegativas incluye a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter* sp, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter* sp, *Serratia marcescens*, *Serratia* sp y *Aeromonas hydrophila*, con buena actividad sobre las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro expandido (BLEE). También es activa sobre *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens* y algunos no fermentadores como *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*. La actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa* y sobre especies de *Proteus* y *Providencia* es limitada presentando $CIM_{90} > 8 \mu\text{g/ml}$.

Existen los siguientes puntos de corte aprobados por la FDA para microdilución en caldo: categoría sensible para *S. aureus* (sensible o resistente a meticilina) con $CIM < 0,5 \mu\text{g/ml}$, categoría sensible para *Streptococcus* grupos A, B, C y G y para *E. faecalis* con $CIM < 0,25 \mu\text{g/ml}$. Enterobacterias, *A. baumannii* y *Proteus* sp, *Providencia* sp y *Morganella* sp se consideran sensibles si la CIM es $< 2 \mu\text{g/ml}$, intermedias si la CIM es de $4 \mu\text{g/ml}$ y resistentes si la CIM es $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ¹⁴. Para el método de difusión en agar se utilizan discos con una carga de $15 \mu\text{g}$ de tigeciclina¹⁵. En algunas cepas de *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Proteus* sp y *Morganella* sp se han descrito CIMs a tigeciclina más elevadas, explicado por la presencia de algunas bombas de flujo complejas¹⁶⁻¹⁸.

Dado que en Chile se estaban efectuando estudios clínicos fase 3, era necesario conocer el comportamiento *in vitro* de cepas chilenas causantes de infección. Con la colaboración de Wyeth-Argentina, se diseñó un estudio multicéntrico cuyos objetivos fueron conocer la sensibilidad *in vitro* a tigeciclina mediante el método de difusión en agar, determinar los patrones de susceptibilidad bacteriana a tigeciclina en diferentes hospitales de Santiago y comparar las cifras de susceptibilidad a tigeciclina con la de otros agentes antimicrobianos.

Material y Método

El estudio fue diseñado para realizar la vigilancia de la susceptibilidad *in vitro* de cepas chilenas en nueve hospitales de Santiago de Chile, con una duración de

14 meses (desde octubre de 2005 a diciembre de 2006). Se incluyeron las cepas obtenidas de pacientes hospitalizados con infecciones clínicamente significativas, aisladas en cualquier tipo de muestra exceptuando orina. Se consideró sólo una cepa por paciente.

Cada centro determinó la susceptibilidad a tigeciclina a 20 aislados de 20 muestras clínicas procesadas mensualmente, por el método de difusión en agar con discos de $15 \mu\text{g}$ de tigeciclina provenientes del mismo lote. Las cepas intermedias y resistentes a tigeciclina más 10% de las cepas susceptibles (dos cepas por centro al mes) fueron derivadas al laboratorio de microbiología de la Pontificia Universidad Católica de Chile (centro coordinador). Además se derivaron las planillas con todos los datos individuales de los pacientes y los resultados de los datos locales obtenidos por difusión.

El laboratorio de microbiología de la Universidad Católica realizó el re-testeo de las cepas susceptibles mediante técnica de difusión. Para la evaluación de las cepas intermedias y resistentes se estudió difusión con discos y microdilución en caldo (JustOne, TREK®). Se definió cepas *concordantes* si la valoración de la susceptibilidad (susceptible, intermedio y resistente) eran exactamente igual entre ambos métodos probados. El control de calidad de los discos se realizó en forma semanal y de los paneles de microdilución en caldo cada vez que éstos eran utilizados. Las cepas *discordantes* fueron congeladas a -80°C . Para el análisis final de los datos, se completó la base de datos enviada desde Argentina, en un programa Access.

Para la categorización de las cepas se utilizaron los puntos de corte recomendados por la FDA (Tabla 1) y para el control de calidad los recomendados por el CLSI (Tabla 2) durante 2006¹⁹.

Tabla 1. Puntos de corte provisionales (FDA)* para tigeciclina según método de susceptibilidad

Microorganismo	Difusión** (mm)			Dilución CIM*** ($\mu\text{g/mL}$)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 19	—	—	$\leq 0,5$	—	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	≥ 19	—	—	$\leq 0,25$	—	—
Enterobacterias	≥ 19	15-18	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8
<i>Proteus</i> sp, <i>Providencia</i> sp, <i>Morganella</i> sp	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 2	4	≥ 8

S= sensible, I= intermedia, R= resistente

*No hay puntos de corte recomendados por CLSI.

**Discos con $15 \mu\text{g}$.

***Método de referencia: microdilución en caldo permite establecer CIM (Concentración inhibitoria mínima).



Tabla 2. Puntos de corte para el control de calidad recomendados por Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI)*

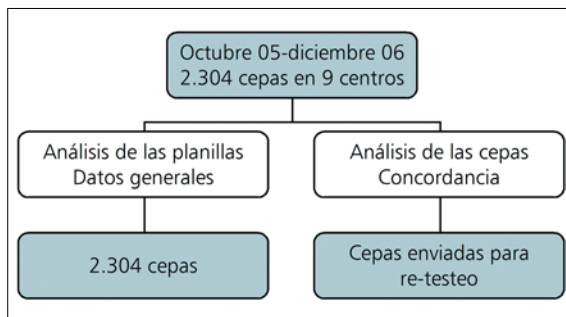
Cepa ATCC		Difusión (mm) Discos 15 ug	Dilución (µg/mL) CIM
<i>Escherichia coli</i>	25.922	20-27	0,03-0,25
<i>Staphylococcus aureus</i>	25.923	20-25	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	49.619	23-29	0,015-0,12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27.853	9-13	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	29.212	—	0,03-0,12
<i>Staphylococcus aureus</i>	29.213	—	0,03-0,25

*Documento CLSI M100-S16 2006

Tabla 3. Distribución porcentual de los tipos de muestras de origen de las cepas estudiadas

Tipo de muestra	n	%
Sangre	1.047	45
Otras	415	18
Herida	216	9
Otros líquidos (punción)	194	8
Herida quirúrgica	178	7,5
Expectoración	86	5
Biopsia	44	2
LBA	31	1,5
Catéter	28	1,2
Hisopado rectal	21	1
No consignada	14	0,6
LCR	13	0,5
Drenaje	12	0,5
Deposición	5	0,2
Total	2.304	100

Figura 1. Diseño del estudio de vigilancia de la susceptibilidad *in vitro* a tigeciclina y número de cepas estudiadas.



Resultados

En el período de estudio se incluyeron 2.304 cepas provenientes de los nueve centros hospitalarios participantes de Santiago de Chile. El análisis de los datos generales se efectuó considerando el total de las cepas. Además, se realizó un análisis de las cepas enviadas para re-testeo con el fin de evaluar concordancia entre los centros participantes y el centro coordinador (Figura 1).

La mayoría (45%) de las muestras desde donde se aislaron las cepas en estudio fueron hemocultivos, es decir, correspondían a infecciones sistémicas (Tabla 3).

Distribución de las bacterias aisladas (Tabla 4). Un 44% correspondió a Enterobacterias, excluyendo *Proteus* sp, *Providencia* sp y *Morganella* sp, que sólo representaron 3,6% de los microorganismos estudiados. Un 39,4% de las cepas fueron cocáceas grampositivas (*Staphylococcus* sp, *Enterococcus* sp y *Streptococcus* sp). Un 9% de las bacterias estudiadas correspondieron a *A. baumannii* y sólo 2,2% a *P. aeruginosa*.

Susceptibilidad a tigeciclina por difusión en agar, categorizada por género bacteriano (Tabla 5). El 100% de *Streptococcus* sp, *Enterococcus* sp y *E. coli* fueron susceptibles a tigeciclina, al igual que 99,8% de *Staphylococcus* sp, 93% de *Klebsiella* sp y 80% de *A. baumannii*. En cambio, en el grupo *Proteus* sp, *Provi-*

Tabla 4. Distribución de los géneros y especies bacterianas estudiadas para susceptibilidad *in vitro* a tigeciclina

Microorganismos	n	%
Enterobacterias: <i>E. coli</i> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>Serratia</i> sp - <i>Enterobacter</i> sp - <i>Citrobacter</i> sp - <i>Salmonella</i> sp <i>Shigella</i> sp - <i>Hafnia</i> sp	1.008	44
<i>Staphylococcus</i> sp	694	30
<i>Acinetobacter baumannii</i>	208	9
<i>Enterococcus</i> sp	109	4,7
<i>Streptococcus</i> sp	108	4,7
<i>Proteus</i> sp - <i>Providencia</i> sp - <i>Morganella</i> sp	84	3,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	51	2,2
Otros BNF (<i>Stenotrophomonas</i> sp - <i>Burkholderia</i> sp)	17	0,7
Otros géneros	18	0,7
No consignado	7	0,4
Total	2.304	100

BNF= bacilos gramnegativos no fermentadores



dencia sp y *Morganella* sp, la susceptibilidad fue 4% y en *P. aeruginosa* fue 2%.

Resultado comparativo de tigeciclina versus otros antimicrobianos en *Klebsiella* sp y *A. baumannii* (Figuras 3 y 4). En *Klebsiella* sp resistente a cefotaxima (91 cepas), 95% fueron sensibles a tigeciclina y en *A. baumannii* resistente a imipenem (50 cepas), 80% fueron sensibles a tigeciclina.

Concordancia y discordancia entre centros evaluados

Con respecto a las cepas que fueron derivadas al centro coordinador para re-testeo por discos, todas las cepas enviadas como sensibles fueron confirmadas como tales (100% de concordancia) (Figura 2). Sin embargo, de las 300 cepas enviadas como resistentes (101) o intermedias (199), hubo 218 cepas discordantes (73%). De estas 218 cepas, hubo 162 catalogadas por los centros participantes como intermedias y que resultaron sensibles al ser evaluadas en el centro coordinador y 56 cepas consideradas resistentes por los hospitales que fueron catalogadas como susceptibles o intermedias en el centro coordinador (Tabla 6). Para definir las discordancias se tomó una muestra representativa de 59 cepas que se re-testearon por el método de referencia (microdilución en caldo). La mayoría de las cepas discordantes correspondieron a *A. baumannii* (40%), seguidos de *K. pneumoniae* (24%) (Figura 5). De las 59 cepas re-testeadas, 47 habían sido catalogadas como resistentes por los centros. La microdilución en caldo determinó que 45 eran sensibles y que dos eran intermedias. Las 12 cepas restantes cata-

Tabla 5. Susceptibilidad a tigeciclina de las cepas estudiadas mediante difusión en agar

Género bacteriano	n	Tigeciclina		
		S (%)	I (%)	R (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	640	99,8	0,2	0
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	54	100	0	0
<i>Escherichia coli</i>	506	100	0	0
<i>Klebsiella</i> sp	305	92,8	6,8	0,4
<i>Enterococcus</i> sp	109	100	0	0
<i>Streptococcus</i> sp	108	100	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	208	80	19,5	0,5
<i>Proteus</i> sp, <i>Providencia</i> sp, <i>Morganella</i> sp	84	4	30	66
<i>Pseudomonas</i> sp	51	2	4	94

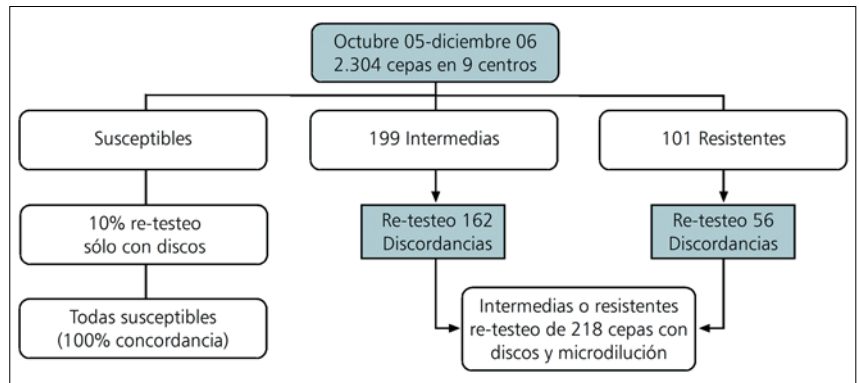


Figura 2. Análisis de las discordancias entre los centros y el laboratorio coordinador.

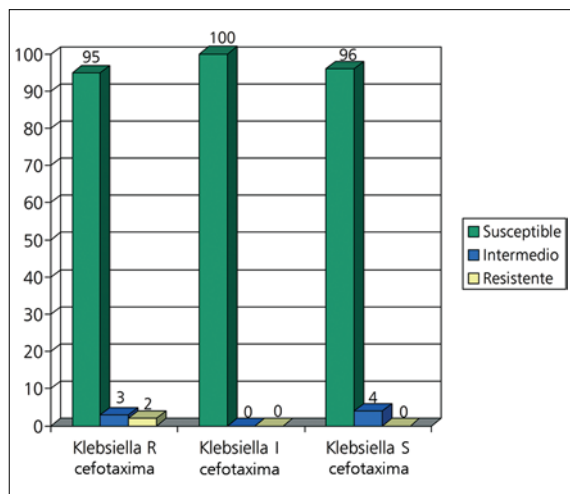


Figura 3. Comparación de la susceptibilidad a tigeciclina en cepas de *Klebsiella* sp susceptibles, intermedias y resistentes a cefotaxima, expresada en porcentaje.

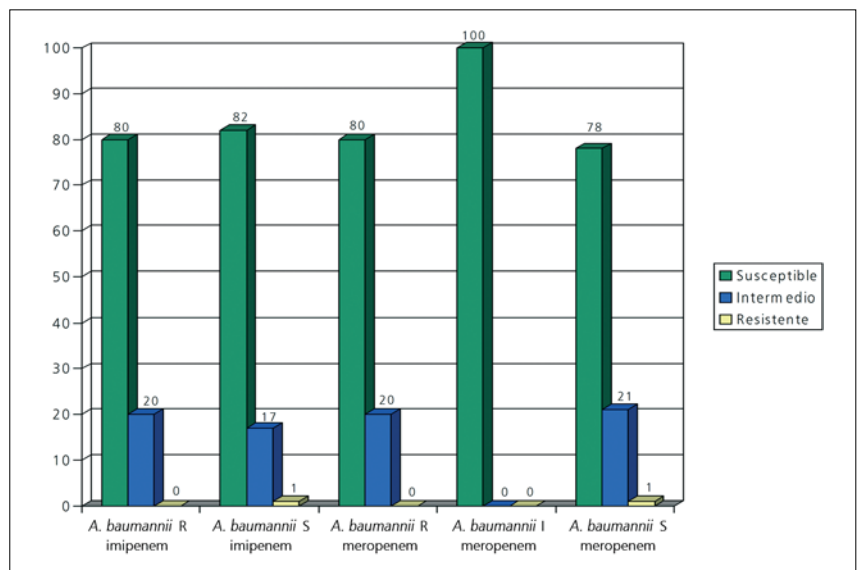


Figura 4. Comparación de la susceptibilidad a tigeciclina en cepas de *Acinetobacter baumannii* susceptibles, intermedias y resistentes a carbapenémicos, expresada en porcentaje.

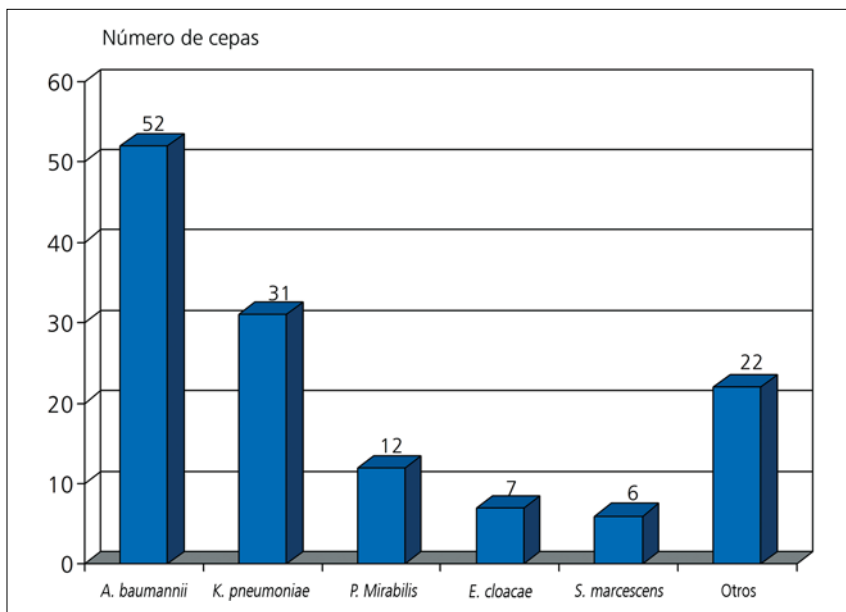


Figura 5. Distribución de las cepas discordantes por microorganismo.

Información de Centros		Resultados Informados		
		Centro Coordinador	Discordancia	Error
Resistentes	101	45 resistentes	-	
		31 sensibles	30%	Mayor
		25 intermedias	25%	Menor
		Sub-Total: 56	55%	
Intermedias	199	37 intermedias	-	
		157 sensibles	79%	Menor
		5 resistentes	2,5%	Menor
		Sub-Total: 162	81,5%	
Total	300	218 discordancias	73%	

logadas como intermedias por los centros, resultaron sensibles en la evaluación realizada por el centro coordinador.

Discusión

Los resultados de este estudio multicéntrico muestran que la susceptibilidad bacteriana a tigeciclina mediante el método de difusión en agar con discos de 15 µg, en nueve hospitales de Santiago es alta en el grupo de las cócáceas grampositivas y en las enterobacterias tipo *E. coli* y *K. pneumoniae*. Esto es coincidente con

lo reportado en la literatura científica, en que las CIM₉₀ de *S. aureus*, *Staphylococcus coagulans* negativa, *Enterococcus* sp y *S. pneumoniae* fluctúan entre ≥ 0,06 y 0,5 µg/mL y, aproximadamente 95% de todas las *Enterobacteriaceae* son susceptibles a tigeciclina²⁰. Como era esperable, en el grupo *Proteus* sp, *Providencia* sp y *Morganella* sp, la susceptibilidad fue menor al 5%, probablemente debido a la presencia de bombas de eflujo del tipo AcrAB. Un fenómeno similar explicaría la alta resistencia observada en *P. aeruginosa*, en que los sistemas multibomba MexXY-OprM, MexAB-OprM, MexCD-OprJ y MexEF-OprN le confieren resistencia intrínseca a tigeciclina²¹.

Es importante destacar que la mayoría de las cepas incluidas en el estudio chileno fueron aisladas de hemocultivos, lo que comprueba la trascendencia clínica de los aislados. Además, la distribución por grupo bacteriano fue relativamente homogénea: 44% de las enterobacterias no *Proteus* sp, *Providencia* sp y *Morganella* sp, 40% de las cócáceas grampositivas y 12% de los bacilos gramnegativos no fermentadores, con un número importante de cepas de *A. baumannii* estudiadas, lo cual confiere mayor validez a los resultados obtenidos.

En el análisis comparativo de la susceptibilidad a tigeciclina en *A. baumannii* resistente a carbapenémicos y *Klebsiella* sp resistente a cefalosporinas de tercera generación, destaca que tigeciclina muestra una excelente susceptibilidad *in vitro* (80 y 95%, respectivamente), tal como lo describe la literatura médica (Henwood et al. reportan actividad contra 80% de los aislados de *Acinetobacter* sp)²²⁻²⁴. Este hecho permite considerar a tigeciclina como una buena alternativa de tratamiento en bacterias multiresistentes, que ya son una realidad en las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro país.

El análisis inicial de las concordancias permitió evidenciar una concordancia total con las cepas susceptibles; las discordancias se produjeron sólo en las cepas enviadas por los centros como intermedias y resistentes. Sin embargo, el porcentaje más alto correspondió a cepas informadas inicialmente como intermedias, en que los errores fueron menores. En las cepas derivadas al centro coordinador como resistentes hubo 30% de errores mayores, siendo todas éstas corroboradas como errores mayores por microdilución en caldo. La gran mayoría de estas discordancias se observaron en cepas de *A. baumannii*.

Debido a lo anterior, los autores consideran que la valoración de la susceptibilidad a tigeciclina mediante el método por difusión en agar requiere precaución para *A. baumannii*, más aún a la luz de la reciente descripción de bombas de eflujo^{25,26} en esta especie bacteriana. Además, está en estudio un cambio en los



puntos de corte para difusión en agar en *A. baumannii*, pues investigaciones recientes muestran mejor correlación con el método de referencia^{27,28}. No obstante, debe considerarse la eventual ocurrencia de errores primarios en el método por difusión que pueden ser explicados por la pérdida de potencia de los discos de tige ciclina en el tiempo y por factores inherentes al medio de cultivo²⁹. Por esto, los autores recomiendan el re-testeo con microdilución en caldo frente a cepas de *A. baumannii* intermedias o resistentes a tige ciclina.

Este estudio multicéntrico permitió conocer las cifras locales de susceptibilidad a tige ciclina en cepas de pacientes hospitalizados con infecciones clínicamente significativas. La susceptibilidad observada es coincidente con la literatura científica. El método de difusión en agar requiere ser corroborado por técnica de dilución en cepas resistentes, especialmente *A. baumannii*.

Resumen

Para conocer la susceptibilidad a tige ciclina por

difusión en agar en nueve hospitales de Santiago y comparar la susceptibilidad con otros antimicrobianos, se diseñó este estudio multicéntrico. Cada centro estudió 20 cepas mensualmente. Las intermedias, resistentes y 10% de las susceptibles se re-testearon y estudiaron por microdilución en caldo. Se incluyeron 2.304 cepas. Fueron susceptibles a tige ciclina *Streptococcus* sp (100%), *Enterococcus* sp (100%), *E. coli* (100%), *Staphylococcus* sp (99,8%), *Klebsiella pneumoniae* (93%) y *Acinetobacter baumannii* (80%). En *Proteus*, *Providencia* y *Morganella* la susceptibilidad fue 4%. *Klebsiella* resistente a cefotaxima y *Acinetobacter* resistente a imipenem, 95% y 80% fueron susceptibles a tige ciclina, respectivamente. La concordancia en cepas susceptibles y en las enviadas como resistentes o intermedias (*A. baumannii*) fue 100% y 27% respectivamente. El re-testeo confirmó que la mayoría eran susceptibles. Los patrones de susceptibilidad bacteriana muestran muy buena actividad *in vitro* a tige ciclina. La resistencia *in vitro* de *A. baumannii* por difusión en agar debe interpretarse con precaución.

Referencias

- Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J, Sum P E, Testa R T. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a novel glycolcyclycline, the 9-t-butylglyclamido derivative of minocycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 738-44.
- Fluit A C, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D. Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility to tige cyclycline and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1636-8.
- Bauer G, Berens C, Projan S J, Hillen W. Comparison of tetracycline and tige cyclycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe²⁺ cleavage of 16S rRNA. *J Antimicrob Chemother* 2004 53: 592-9
- Pankey G A. Tige cyclycline. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 470-80.
- Zinner S H. Overview of antibiotic use and resistance: setting the stage for tige cyclycline. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S289-92.
- Noskin G A. Tige cyclycline: a new glycolcyclycline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S303-14
- Fritsche T R, Kirby J T, Jones R N. *In vitro* activity of tige cyclycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and Gram-positive cutaneous infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 201-9.
- Sader H S, Jones R N, Dowzicky M J, Fritsche T R. Antimicrobial activity of tige cyclycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 203-8.
- Sader H S, Jones R N, Stilwell M G, Dowzicky M J, Fritsche T R. Tige cyclycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 181-6.
- Hoban D J, Bouchillon S K, Johnson B M, Johnson J L, Dowzicky M J. Tige cyclycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program) Group. *In vitro* activity of tige cyclycline against 6792 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the global Tige cyclycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 215-27.
- Gales A C, Jones R N, Andrade S S, Pereira A S, Sader H S. *In vitro* activity of tige cyclycline, a new glycolcyclycline, tested against 1,326 clinical bacterial strains isolated from Latin America. *Braz J Infect Dis* 2005; 9: 348-56.
- Bouchillon S K, Hoban D J, Johnson B M, Stevens T M, Dowzicky M J, Wu D H, et al. *In vitro* evaluation of tige cyclycline and comparative agents in 3049 clinical isolates: 2001 to 2002. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51: 291-5.
- Bradford P A, Weaver-Sands T, Petersen P J. *In vitro* activity of tige cyclycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S315-S332.
- Wyeth Pharmaceuticals Inc. Tygacil Product Insert. Philadelphia, PA, USA, 2007. <http://www.tygacil.com>
- Jones R N. Disk diffusion susceptibility test development for the new glycolcyclycline, GAR-936. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 249-52.
- Ruzin A, Keeney D, Bradford P A. AcrAB efflux pump plays a role in decreased susceptibility to tige cyclycline in *Morganella morganii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 791-3.
- Visalli M A, Murphy E, Projan S J, Bradford P A. AcrAB multidrug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tige cyclycline (GAR-936) in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 665-9.
- Morosini M I, García-Castillo M, Coque T M, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. Antibiotic co-resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing



- Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2695-9.
- 19.- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard M2-A9, 9th ed. CLSI, Wayne, PA.
- 20.- Stein G E, Craig W A. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 518-24.
- 21.- Dean C R, Visalli M A, Projan S J, Sum P E, Bradford P A. Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 972-8.
- 22.- Henwood C J, Gatward T, Warner M, James D, Stockdale M W, Spence R P, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 479-87.
- 23.- Pachón-Ibáñez M E, Jiménez-Mejías M E, Pichardo C, Llanos A C, Pachón J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4479-81.
- 24.- Halstead D C, Abid J, Dowzicky M J. 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
- 25.- Peleg A Y, Adams J, Paterson D L. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2065-9.
- 26.- Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 772-4.
- 27.- Jones R N, Ferraro M J, Reller L B, Schreckenberger P C, Swenson J M, Sader H S. Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results for *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 227-30.
- 28.- Curcio D, Fernández F, Jones R N, Ferraro M J, Reller L B, Schreckenberger P C, et al. Tigecycline disk diffusion breakpoints of *Acinetobacter* spp: a clinical point of view. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2095-6.
- 29.- Petersen P J, Bradford P A. Effect of medium age and supplementation with the biocatalytic oxygen-reducing reagent oxyrase on *in vitro* activities of tigecycline against recent clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 49(9): 3910-8