

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO

PACIENTES CON BACTEREMIA Y DESARROLLO PARA ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIDROGORESISTENTE (MDR): FACTORES DE RIESGO, EPIDEMIOLOGÍA Y DESENLACE.

TESIS QUE PRESENTA

DR. GUILLERMO ADRIÁN QUINTANA MEXIAC

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

---

ASESORA: DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2015



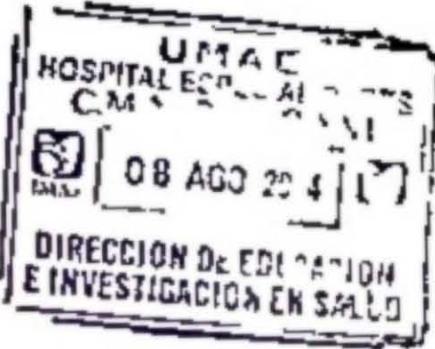
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

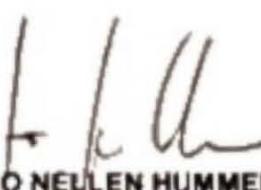
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

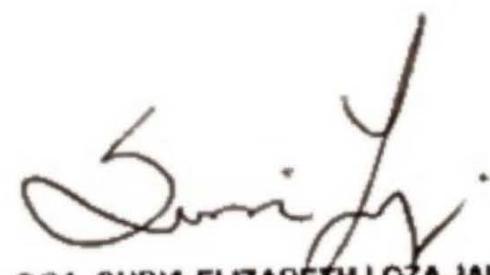
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. DIANA GRACIELA MÉNEZ DÍAZ  
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI IMSS

  
DR. HAIKO NEULEN HUMMEL

PROFESSOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI IMSS

  
DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

ASESOR CLÍNICO  
ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA  
MÉDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI IMSS

MÉXICO  
CONSTITUYENTE



Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 20/05/2014

**DR.(A). SURIA ELIZABETH LOZA JALIL**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Pacientes con bacteremia por Acinetobacter baumannii multidrogoresistente: factores de riesgo, epidemiología y desenlace.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-69

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

<b>1. Datos del alumno</b>	<b>1. Datos del alumno</b>
Apellido paterno	Quintana
Apellido materno	Mexiac
Nombres	Guillermo Adrián
Teléfono	55174456
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de
Facultad o escuela	México
Carrera	Facultad de Medicina
No. De cuenta	301769631
<b>2. Datos del asesor</b>	<b>2. Datos del asesor</b>
Apellido Paterno	Loza
Apellido materno	Jalil
Nombres	Suria Elizabeth
<b>3. Datos de la tesis</b>	<b>4. Datos de la tesis</b>
Título	Pacientes con bacteremia y desarrollo para <i>Acinetobacter baumannii</i> multidrogoresistente (MDR): factores de riesgo, epidemiología y desenlace.
No. De páginas	60
Año	2015
NUMERO DE REGISTRO	R-2014-3601-69

## ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34



## **RESUMEN**

*Acinetobacter baumanii* es un cocobacilo gramnegativo, que en los últimos años ha cobrado importancia por su patogenicidad intrahospitalaria. (1) Este microorganismo es más conocido por su asociación con infecciones relacionadas al cuidado de la salud, particularmente entre pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI). Factores de riesgo adicionales incluyen cirugía reciente, cateterización vascular central, traqueostomía, ventilación mecánica, nutrición enteral y tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas o carbapenémicos (1,16-18). En el ámbito hospitalario es cada vez mas frecuente el aislamiento de *A. baumanii* multidrogoresistente (MDR) (29-33).

En este estudio buscamos conoce la epidemiología y los factores de riesgo asociados en los paciente con bacteremia y desarrollo de *A. baumanii* multidrogoresistente en el periodo comprendido del 1º de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2013 en el hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI.

Encontrando a 14 pacientes con desarrollo de este microrganismo, una relación significativa con comorbilidades cardiovasculares, antecedentes traumatológicos, enfermedades hepáticas, y enfermedades hematológicas. Dentro de los factores de riesgo que se encontrar con relación al desenlace se encontraron la estancia previa en unidad de cuidados intensivos, y el antecedente de necesidad de ventilación mecánica. El uso de antibióticos fue una de las variables que presentó mayor relación con el desenlace, con el uso previo al aislamiento se encontró relacionado el uso de cefalosporinas además del uso de glicopéptidos; respecto al uso de antibióticos posterior al aislamiento se encontró relación del uso dela combinación de colistimato sódico con rifampicina, aminoglucósidos, combinación de carbapenémicos con amikacina, piperacilina y la combinación de piperacilina con tazobactam.

## Introducción

*Acinetobacter baumanii* es un cocobacilo gramnegativo, que en los últimos años ha cobrado importancia por su patogenicidad intrahospitalaria. (1) Tiene la habilidad para acumular diversos mecanismos de resistencia lo que ha llevado a la aparición de cepas que son resistentes a la mayoría o a todos los antibióticos existentes comercialmente. (2)

El género *Acinetobacter* comprende cocobacilos gramnegativos no-móviles, estrictamente aeróbicos, catalasa positiva y oxidasa negativos, previamente comprendían a un grupo heterogéneo de bacilos gramnegativos no pigmentados, oxidasa positivo y negativo. (3,4)

Mas de 30 diferentes especies de han descrito para el género *Acinetobacter*. (5,6). La mayoría son organismos ambientales y no se han relacionado con patología en el ser humano. (7). *Acinetobacter baumanii*, *A. calcoaceticos* y *A. Iwofii* son las especies reportadas mas frecuentemente en la literatura clínica. EL termino “complejo *A. calcoaceticus-A. baumanii*” (ACB) es utilizado frecuentemente debido a que es difícil distinguir entre especies únicamente basándose en características fenotípicas (8). El ACB comprende genoespecies 1 (*A. calcoaceticus*), genosepecies 2 (*A. baumanii*), genoespecies 3, y genoespecies 13TU (9-11).

*Acinetobacter baumanii* es la genoespecie más resistente y la de mayor importancia clínica (12). Es el patógeno aislado mas frecuentemente (> 90% de los aislamientos) y se asocia con brotes hospitalarios. Se caracteriza por resistencia a ambientes difíciles, propiedad que le permite una rápida diseminación y desarrollo de resistencia a antibióticos (13-14).

Su aislamiento se realiza en medios de cultivo estándar, aunque su identificación puede retrasarse debido a que es relativamente no reactivo en muchas de las pruebas bioquímicas realizadas de rutina cuando se encuentra un bacilo gramnegativo. *Acinetobacter spp.* se observan como bacilos pequeños en la fase de crecimiento rápido

pero asumen la estructura de cocobacilo en la fase estacionaria, son indol negativo y no fermentan glucosa ni reducen nitratos.

La epidemiología de las infecciones por *Acinetobacter* es amplia e incluye ambientes tropicales, zonas de guerra y desastres, además de brotes hospitalarios. Este microorganismo es más conocido por su asociación con infecciones relacionadas al cuidado de la salud, particularmente entre pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI).

En 2008 un reporte en Estados Unidos de la Red Nacional de seguridad de cuidados de la salud, realizó una revisión de las infecciones mas frecuentes en UCI por bacilos gram negativos (14), *Acinetobacter spp.*, *Acinetobacter baumanii* la más frecuente, se encontró con los siguientes porcentajes:

- Aislamiento de neumonía asociada a ventilación mecánica: 8.4%.
- Aislamiento de infecciones relacionadas a líneas vasculares centrales: 2.2 %.
- Aislamiento de infecciones relacionadas a catéteres urinarios: 1.2%.
- Aislamiento de infecciones del sitio quirúrgico: 0.6%.

Las infecciones por *A. baumanii* tienden a darse en pacientes con algún tipo de inmunosupresión en UCI, tanto en pacientes pediátricos como en adultos (15), así como en pacientes en unidades de cuidados de larga estancia, particularmente en unidades donde residen pacientes dependientes de ventilación mecánica. Factores de riesgo adicionales incluyen cirugía reciente, cateterización vascular central, traqueostomía, ventilación mecánica, nutrición enteral y tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas o carbapenémicos (1,16-18).

Brotes hospitalarios se han encontrado vinculados con contaminación, principalmente equipo para el tracto respiratorio, además de infección cruzada por el contacto con el personal del cuidado de la salud con pacientes colonizados o infectados (19, 20,21).

Una vez dentro del hospital el *Acinetobacter* es causal de brotes seriados o intermitentes, no es raro que estos brotes sean por cepas multidrogoresistentes. Aunque la epidemiología de cada hospital puede tener múltiples cepas, por lo general los brotes se deben solo a una especie por determinado tiempo (19), en un estudio la colonización persistió por 42 meses y afectó al 17% de los pacientes (22).

Brotes dramáticos han sucedido en múltiples centros en América del Norte, Europa, América del sur, Asia, África y el Medio Oriente (2, 17, 23,24). Como ejemplo, un brote monoclonal de una cepa de *Acinetobacter* productor de carbapenemas se reportó en Chicago en 2005, posteriormente por lo menos 5 hospitales, tres de estos de larga estancia y más de 200 pacientes fueron afectados por este brote (2).

La ocurrencia de brotes monoclonales en múltiples centros sugiere la diseminación entre hospitales, probablemente por la movilización de pacientes y del personal, o por la exposición a fuentes comunes de contaminación de comida o equipo. Dichos brotes resaltan la importancia de la vigilancia y medidas para prevenir la introducción de *Acinetobacter* dentro de, y evitar la propagación a unidades de cuidados de larga estancia.

La información que concierne a la evolución del paciente con infección por *Acinetobacter* es limitada. Mientras que estos pacientes usualmente tienen tasas de mortalidad muy alta (25), no está claro si la mortalidad se puede atribuir a la infección por *Acinetobacter* (26). En una cohorte pareada de pacientes de trauma, el efecto de la infección por *Acinetobacter* en la mortalidad no fue concluyente. Los casos tenían una estancia más prolongada en UCI y una mayor frecuencia de falla orgánica que los controles con infecciones que no fueran *Acinetobacter*. Factores de riesgo en la mortalidad en pacientes con *Acinetobacter* incluyen resistencia a Imipenem, tiempo de estancia en la UCI, genero femenino, edad avanzada, diagnóstico de neumonía, diabetes mellitus y choque séptico (27,28).

En el ámbito hospitalario es cada vez mas frecuente el aislamiento de *A. baumanii* multidrogoresistente (MDR) (29-33), además de otra categoria llamada drogorresistencia extendida o drogorresistencia extrema (XDR), describiéndose inicialmente para mycobacterium tuberculosis resistente a los tratamientos de primera línea y a al menos uno de segunda línea (34-35). Siendo la clasificación actual como multidrogoresistencia (MDR) a la no susceptibilidad a uno o más agentes de 3 o más familias de antimicrobianos; multidrogoresistencia extendida (XDR) a la no susceptibilidad a 2 o menos agentes, y pandrogoresistencia (PDR) a la no susceptibilidad a ninguno de los fármacos mencionados (36).

En un estudio realizado en estados unidos, de los aislamientos de *A. baumanii* tuvieron una tasa muy alta de MDR (57.5%), estudios previos que ellos citan identifican el tiempo de hospitalización, tiempo de estancia en UCI, invasiones al paciente y ventilación mecánica como factores de riesgo para la adquisición de *A. baumanii* MDR (37). Además estudios previos reportan la presencia de neoplasias hematológicas como factor de riesgo para presentar infección por este microrganismo.

Con lo anterior queda claro que presentar infección por este microrganismo incrementará el tiempo de estancia dentro de hospital ya sea en una unidad de cuidados intensivos o una sala de observación, lo que llega a incrementar los costos de forma importante. En E.U. se realizó un estudio de costos durante un brote por este microrganismo, ellos encontraron que la infección por *Acinetobacter baumanii* MDR se asoció con más de \$60,000 dólares en gastos adicionales de los pacientes, se prolongó la hospitalización en casi 2 semanas. Este estimado no tomo en cuenta los gastos realizados en material necesario para la investigación, los antibióticos utilizados dentro de la unidad o si requirió tratamiento ambulatorio a su egreso (38).

*Acinetobacter spp* (en particular *A. baumanii*) se ha vuelto resistente a muchas clases de antibióticos. Primeramente, la especia para estar bien adaptada para el intercambio

genético y se encuentra entre una clase única de gram negativos descritos como “naturalmente transformables” (39,40). La cepa *Acinetobacter bayli* ADP1, por ejemplo, muestra una capacidad natural para competir, siendo hasta 100 veces tan competente como *escherichia coli* tratada con cloruro de calcio (40). ADP1 tambien ha demostrado recombinación homóloga. Cepas de *Acinetobacter* que carecen de mutS (que forma parte del sistema que repara fallas y preserva la estabilidad genética) exhiben tasas elevadas de mutación (41). La presencia de genes de competencia comFECB y comQLONM le permiten la recolección de DNA del ambiente (42-46). Hasta la fecha no se conoce si otras especies de *Acinetobacter* (como *A. baumannii*) con competentes naturalmente o si las condiciones ambientales pueden ser alteradas para facilitar su patogenicidad o adquisición de genes de resistencia.

Un estudio reciente describiendo las secuencias genéticas de aislamientos tanto susceptible (SDF) y resistente (AYE) de *A. baumannii*, mostro la abundante cantidad de genes de resistencia encontrados en este organismo (1). Fournier et al. (1) identificaron una región de 86-kb llamada isla de resistencia AbaR1 en AYE que contenía un conglomerado de 45 genes de resistencia en un aislado MDR. Entre los genes clave identificados aquello que codifican para VEB-1, AmpC, y OXA-10 beta-lactamasas, varias enzimas modificadoras de aminoglucósidos y bombas de flujo para tetraciclinas. Análisis genéticos detallados de AbaR1 mostraron que también se componen de elementos genéticos móviles (transposones) y de otros genes identificados previamente en *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *E. coli*. LA distribución de esta gran isla de resistencia entre otros aislamientos de *A. baumanii* MDR aún tiene que ser descrita. La localización homologa en una cepa susceptible de *A. baumanii* (SDF) ya ha sido secuenciada y consiste en una isla genómica de 20-kb únicamente de genes de resistencia.

Otro estudio contemporáneo describe el análisis secuencial del genoma de *A. baumanii* ATCC 17978 (47). Se encontró que en un aislamiento que data de 1957 el genoma contenía 3.98 millones de bases pareadas y tenía 3,839 segmentos abiertos a lectura (48). Una fracción significativa (casi el 17%) de los segmentos abiertos a lectura se localizaron en 28 islas putativas, indicando que el genoma adquirió una gran cantidad de DNA foráneo. También se encontró un gran número de genes contenían islas de virulencia, sugiriendo que el organismo utiliza una considerable porción de su genoma a patogénesis. La isla de virulencia más grande contiene elementos genéticos homólogos a los sistemas de secreción tipo IV de *Legionella* y *Coaxiella burnetti*. Una secuencia similar a la descrita por Fournier, et al (1), se detectó, esta isla de resistencia contenía 13,227 pares de bases de longitud, comprendía 9 genes y se localizaba entre la región 5' y 3' del gen putativo de ATPasa.

Hace más de 25 años se demostró que *Acinetobacter baumanii* puede adquirir factores de resistencia por medio de la conjugación de plásmidos (49,50). Actualmente, los transposomas (elementos genéticos móviles que se integran al cromosoma o son acarreados por plásmidos) son determinantes muy importantes de la resistencia genética de *A. baumanii* (51,52). Muchos de estos transposomas contienen integrones (predominantemente clase 1). Los integrones son elementos genéticos, aunque no son capaces de moverse por sí mismos (requieren ser movilizados por un transposoma o un plásmido), contienen un gen *int* y cassettes genéticos que pueden ser movilizados a otros integrones o a sitios secundarios del genoma bacteriano. (53, 54,55). Como en otras bacterias gram negativas, un fenotipo MDR de *A. baumanii*, resulta cuando coexisten determinantes de resistencia a diferentes clases de antibióticos acarreados por integrones, originando un cassette genético MDR. La selección y diseminación de los elementos móviles que contienen estos genes de resistencia pueden ser amplificadas por el uso indiscriminado de antibióticos en la práctica clínica (56,57). La descripción de

secuencias de inserción (ISs) que promueven la expresión genética han jugado también un rol importante para explicar la resistencia genética. Como un ejemplo, la presencia de ISsAba1, elemento identificado en *A. baumanii* pero no en Enterobacteriaceae o en *Pseudomonas aeruginosa* (58), resulta en la sobreexpresión de AmpC y beta lactamasas OXA-51/OXA69-like además de niveles disminuidos de susceptibilidad a ceftazidima y carbapenémicos respectivamente (59, 60).

#### Resistencia a Beta-lactamicos:

Los mecanismos subyacentes a la resistencia a beta-lactamicos en *A. baumanii* son (i) la hidrolisis a beta-lactamicos, (ii) cambios en sus proteínas fijadoras de penicilinas (PBPs) que previene su acción, (iii) alteraciones estructurales y cantidad de porinas proteicas que resultan en una menor permeabilidad a antibióticos a través de la membrana celular y (iv) la actividad de las bombas de flujo que disminuyen la concentración dentro de la bacteria.

Beta-lactamasas clase A: Aunque la Beta-lactamasa TEM-1 es conocida por aparecer en *A. baumannii*, beta-lactamasas de espectro extendido clase A (ESBLs) se han descrito recientemente (61). Cepas de *A. baumanii* con PER-1, una ESBL, demostró alto nivel de resistencia a penicilinas y cefalosporinas de espectro extendido (Concentración minima inhibitoria (MIC) de ceftazidima 256μg/ml; MIC de cefepime 32μg/ml), afortunadamente PER-1 no le confiere resistencia a carbapenémicos a *A. baumanii*. PER-1 es muy prevalente con cepas de *A. baumanii* en Turquía y Corea (62,63), también se ha reportado en Francia, Bélgica y Bolivia (64, 65,66).

*Acinetobacter baumannii* con VEB-1, adquirida por un integron, también es ESBL, que ha causado brotes en hospitales en Francia y Bélgica (65, 67,68). CTX-M-2, una ESBL, se caracteriza por hidrolisis importante de cefotaxima y ceftriaxona, aislada en cepas durante una epidemia de un pabellón de neurocirugía en Japón, así como en sepas aisladas en Bolivia (69,70). La diseminación del gen blaCTX-M no parece estar tan ampliamente distribuido en este organismo como en Enterobacteriaceae. Desde que detección clínica

de ESBL en *A. baumannii* no está estandarizada y se complica por la presencia de cefalosporinasas cromosomales, no está claro que tan extensamente están distribuidas las ESBL clase A en este microorganismo. La mayoría de los aislamientos clínicos para *A. baumanii* con antibiograma son resistentes a ceftazidima y cefepime. En *Enterobacteriaceae* spp. Y *Klebsiella pneumoniae*, las ESBL clase A en el contexto de AMPC se asocian con falla a tratamiento cuando se utiliza cefepime a pesar de la susceptibilidad in vitro (71,72).

Beta lactamasas clase B: El incremento en el número de metalo-beta-lactamasas (MBLs) en *A. baumannii* es un desarrollo importante en la emergencia de resistencia a betalactamicos (73). MBLs son beta-lactamasas clase B que son capaces de hidrolizar carbapenémicos así como otros antibióticos beta-lactamicos con la excepción de aztreonam. Se diferencia de la clase A y las carbapenemasas D por tener un ion metálico en su sitio activo, usualmente zinc, que participa en la catálisis (73,74).

Metallo-beta-lactamasas IMP fueron descritas inicialmente en una cepa de *P. aeruginosa* en Japón en 1988 (75). Con similitud a la distribución de otras beta-lactamasas, IMP MBLs ahora son detectadas en diferentes géneros. En *A. baumannii* IMP MBLs son detectadas como parte del integron clase 1, como se describieron inicialmente en el medio oriente. Aunque las MBLs no son las carbapenemasas predominantes en *A. baumannii*, se han descrito muchas: IMP"-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, IMP-6 e IMP-11 (73,74). Una de las primeras MBLs descritas en *A. baumannii* en Inglaterra se encontró en un paciente infectado en España (76). La presencia de diferentes tipos de beta-lactamasas IMP en *A. baumannii* se ha reportado en Japón (77), pero fue en Hong-Kong donde parece que aparecieron inicialmente (78). La resistencia a carbapenémicos mediada por MBL tipo IMP es ahora un problema grave en Corea y en la países de la costa del Pacifico (79). En América, el único reporte de MBL en *A. baumannii* es de una cepa productora de IMP en Brasil (80,81). La MBL codificada en integrón Verona (VIM-1),

se identificó inicialmente en Italia en 1997 en un aislamiento de *P. aeruginosa* (82); *A. baumannii* portadora de VIM-2 ha sido reportada únicamente en Corea (83). La diversidad de MBLs en aislamientos de *A. baumannii* en Corea es muy importante, con el reciente descubrimiento de la imipenemasa Seoul (SIM-1), una MBL nueva (84). SIM-1 es miembro de la subclase B1. El amplio espectro de SIM-1 MBL posee 69% de identidad con la IMP-12 MBL y 64% con la IMP-9 MBL. Hay evidencia genética que intrigante que sugiere que el cassette genético blaSIM-1, pudo haberse originado en *Pseudomonas alcaligenes* superintegron IN55044 (84).

#### Beta-lactamasas clase C.

*Acinetobacter* spp., como otros microorganismos gramnegativos, posee codificada cromosómicamente las beta-lactamasas clase C. Análisis filogenéticos recientes encontraron que los genes cromosomales ampC en *Acinetobacter* spp. descienden de un ancestro común un gen productor de betalactamasa y están más relacionadas a otras que a genes ampC presentes en otras especies de bacterias. Se propone que estos representan a una familia diferente de beta-lactamasas, cefalosporinasas derivadas de *Acinetobacter* (ADCs) (85). Los genes bla codifican para cefalosporinasas clase C que hidrolizan penicilinas y de cefalosporinas de espectro reducido y espectro extendido, pero no cefepime o carbapenémicos. Por eso muchos aislamientos clínicos de *A. baumannii* son resistentes a ceftazidima. Dada la diversidad genética de *Acinetobacter* spp., es probable que otras variantes de ADCs se encuentren. A la fecha, 28 genes blaADC se han descrito y listado en el banco genético.

#### Beta-lactamasas clase D.

Las OXA beta-lactamasas usualmente son penicilinasas robustas (oxicilinasas). Algunas OXAs (OXA ESBLs) son también capaces de hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido (86,87). Más preocupante es que las OXA beta-lactamasas inactivan carbapenémicos. La primera descripción de dichas carbapenemasas OXA en *A.*

*baumannii* fue OXA-23, que se obtuvo de un aislamiento clínico en Escocia en 1985 previa a la introducción de carbapenémicos. Desde entonces, esta enzima codificada por plásmido, llamada inicialmente ARI-1 (acinetobacter-resistant to imipenem) se ha encontrado en Inglaterra, Brasil, Polinesia, Singapur, Corea y China (88,89). OXA-58, una carbapenemasa acarreada por un plásmido, se ha reportado en Francia, Inglaterra, Argentina, España, Turquía, Rumania, Austria, Grecia, Escocia y Kuwait (90, 91,92). La contribución de estas enzimas a la resistencia a carbapenémicos en *A. baumannii* se ha enfatizado, particularmente cuando se acompañan de IS Aba1 y IS Aba3 en el mismo plásmido (MIC para imipenem y meropenem  $\geq$  32mug/ml) (91).

Un análisis genético contemporáneo ha categorizado las carbapenemasas OXA en 8 grupos (93). Su amplia presencia, aunque con suficientes diferencias para permitir separarlas en distintos sub grupos, puede indicar que las oxacilinasas son un componente esencial del arreglo genético de *Acinetobacter spp.* (93). Los brotes de *A. baumannii* portadora de OXA-40 y OXA-58 en los Estados Unidos refleja la diseminación y emergencia de enzimas OXA en este organismo en países occidentales, elevando su estatus como carbapenemasas emergentes (95,95). OXA-51/69 like Beta-lactamasas requieren una mención particular como una enzima que “ocurre naturalmente” en *A. baumannii*, se ha encontrado en aislamientos de 4 continentes y su expresión varía de acuerdo a la presencia de IS aba1, como se mencionó antes (96). Es notable que la determinación reciente de la estructura cristalina de la carbapenemasa OXA-24 sugiere un nuevo rol catalítico para las cadenas Tyr112 y Met223 (97).

Cambios en las Proteínas de la membrana externa (OMPs) y las proteínas fijadoras de penicilinas (PBPs).

La comprensión de las OMPs a la resistencia antibiótica en *A. baumannii* ha sido un reto en particular. Desafortunadamente, es difícil comparar de manera certera la perdida de

OMPs. Estudios de laboratorio revelan que hay una variabilidad en el número de OMPs observadas (98). Un panorama igual de complejo ha aparecido para las PBPs (99).

La investigación de la epidemia de *A. baumanii* MDR en Nueva York mostró la presencia de aislamientos resistentes a carbapenemasas con expresión reducida de OMPs de 37-, 44- y 47- Kb junto con un incremento en la expresión de cefalosporinas clase C (100), aunque en dicho reporte solo una pequeño número de aislamientos fueron estudiados y las enzimas OXA y MBL no fueron investigadas sistemáticamente. De manera similar, aislamientos en Madrid, la pérdida de OMPs de 22-kDa y 33kDa junto con la producción de carbapenemasas OXA-24 resultaron en resistencia a carbapenémicos (101).

Recientemente, una proteína de 43-kDa en *A. baumanii* se identificó como un homólogo de OprD (una porina bien estudiada frecuentemente asociada con resistencia a imipenem en *P. aeruginosa*) (102). La formación de canal de membrana de CarO, una OMP de 29-kDa que confiere resistencia a imipenem y a meropenem en *A. baumannii* ha sido bien caracterizada (103, 104, 105).

La resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos también se explica por la expresión reducida de PBP-2, como se describió en aislamientos en Sevilla, España (106). Cabe mencionar, que estas cepas han perdido OMPs y la producción de Beta-lactamasas, ilustran la interacción de muchos mecanismos de resistencia contra una clase de antibióticos. Establecer la contribución relativa de la acción de las beta- lactamasas, penetración de beta-lactamicos por las OMPs y la interacción con otros mecanismos de resistencia así como el control en su expresión representa un reto formidable para los investigadores.

Bombas de flujo:

Las bombas de flujo ejemplifican un fenómeno único en la resistencia a fármacos: un único mecanismo que genera resistencia a diferentes clases de antibióticos. Estas bombas multicomponentes median el flujo de compuestos tóxicos a la célula bacteriana,

incluyendo antibióticos, en un intercambio pareado con protones. Diferentes familias de bombas de flujo ampliamente encontradas en diferentes especies de bacterias se han identificado: la superfamilia facilitador mayor, la superfamilia pequeña resistencia multifármaco, la superfamilia del complejo de extrusión de tóxicos y multifármaco, y la familia de resistencia a nodulación (107). En *A. baumannii*, la bomba de flujo AdeABC, miembro de la familia de resistencia a nodulación, ha sido bien caracterizada. Esta bombea aminoglucósidos, cefotaxima, tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol, trimetoprim y fluoroquinolonas (108). La sobreexpresión de la bomba de flujo AdeABC también parece conferir resistencia de alto nivel a carbapenemicos (en conjunto con oxacilinasas hidrolizantes de carbapenémicos) (91). El mecanismo que controla la expresión de esta bomba fue dilucidado como un sistema regulador de dos pasos (adeR) y un sensor (adeS); en el gen adeR o el adeS, una mutación puntual puede resultar en la expresión incrementada y por lo tanto en un flujo aumentado (109). Reciente AbeM, otra bomba de flujo multifármaco de *A. baumanii* fue identificada y caracterizada como miembro de la superfamilia de extrusión de complejos tóxicos y multifármaco. Su espectro antibiótico parece estar limitado a fluoroquinolonas, entre otros compuestos tóxicos (110).

#### Resistencia a aminoglucósidos.

En conjunto con las bombas de flujo multifármaco AdeABC descritas previamente, la resistencia a aminoglucósidos en *A. baumanii* es mediada principalmente por enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AMEs). Estas incluyen fosfotransferasas de aminoglucósidos, Acetiltransferasas de aminoglucósidos, nucleotidiltransferasas de aminoglucósidos. En un estudio realizado por Nemec y colaboradores, aislamientos resistentes a aminoglucósidos de 13 países fueron analizados para los genes que codifican AMEs (111). Mapeo por reacción en cadena de polimerasa (PCR) reveló que aphA1, aphA6, aacC1, aacC2, aacA4 y aadB estaban presentes en estos aislamientos. Un estudio en Estados Unidos mostró que aphA6, aadA1, aadB, aacC1 y aacC2 estaban

presentes en aislamientos del centro médico militar Walter Reed (112). Turton et al. Examinaron los aislamientos de víctimas militares y civiles del conflicto armado en Iraq que se hospitalizaron en el Reino Unido y revelaron que los genes *aacC1*, *aadA1a*, *aadB*, *aacA4* y *aadA1* codifican para AMEs (114).

Seward et al. Demostró que AMEs similares se encuentran en aislamientos de *Acinetobacter spp.* no relacionados y que los genes no están restringidos a áreas específicas del mundo. Del mismo modo, integrones similares se han encontrado en aislamientos genotípicamente diferentes, de diversas partes del mundo (115, 116). Este hallazgo ha sido confirmado en España, Inglaterra y por toda Europa (117, 118, 119), donde un integrón clase 1 relativamente estable con la misma región variable ha sido recuperado de aislamientos genotípicamente no relacionados, indicando su importancia en la diseminación de genes de resistencia.

Recientemente, un nuevo tipo de AME, codificado por *aac(6')-Iad*, se descubrió y juega un papel importante en la resistencia a amikacina entre *Acinetobacter spp.* en Japón (120). A la fecha AMEs bifuncionales que modifican mas de una clase de aminoglucósidos no han sido descritas en *A. baumannii*, como las vistas en *Serratia marcensens*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* y *P. aeruginosa* (121).

#### Resistencia a quinolonas.

La resistencia a quinolonas por *A. baumannii* es frecuentemente causada por modificaciones en la estructura de la girasa DNA secundario a la mutación en las regiones determinantes de resistencia a quinolonas en los genes *gyA* y *parC* (122, 123, 124). Estos cambios resultan en una menos afinidad para la unión de la quinolona al complejo enzima-DNA. Como se menciona previamente, un segundo mecanismo de resistencia a las quinolonas es mediado por las bombas de flujo que disminuye la acumulación intracelular del fármaco. No está claro por qué algunas quinolonas (clinafloxacino, gatifloxacino, levofloxacino, trovafloxacino, gemifloxacino y moxifloxacino) muestran una

ligera actividad superior contra *A. baumannii* comparadas con ciprofloxacino (125). Diferente a las Enterobacteriaceae, al resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (genes qnr) o los genes que codifican para AME con la capacidad para modificar ciprofloxacino no se han reportado para *A. baumannii* (126-129).

#### Resistencia a tetraciclinas:

Dos diferentes mecanismos de resistencia a tetraciclinas han sido ampliamente descritos para *A. baumanii*. TetA y TetB son bombas de flujo específicas mediadas por transposones; TetB determina el flujo de tetraciclina y minociclina, mientras que TetA únicamente bombea tetraciclina (130,131). El segundo mecanismo es la proteína de protección ribosomal, que protege el ribosoma de la acción de la tetraciclina. El gen tet (M) codifica esta proteína, que protege al ribosoma de tetraciclina, doxiciclina y minociclina. Esta proteína de protección ribosomal encontrada en *A. baumanii* es 100% homologa a la proteína Tet (M) en *S. aureus* (132). Ni las bombas de flujo, ni las proteínas de protección ribosomal parecen interferir con la acción de la tigeciclina, un representante de una nueva clase de antibióticos, las glicilciclinas, relacionadas a las tetraciclinas. Aunque la tigeciclina es un sustrato para Tet(X) (una monoxigenasa Flavino-dependiente acarreada por plásmido), no se ha encontrado esta en aislamientos clínicos de *A. baumannii* (133).

Hasta el momento tigeciclina ha mostrado actividad in vitro contra la mayoría de aislamientos de *A. baumannii* recolectados en hospitales en todo el mundo (134-139), pero existen reportes de resistencia. Entre 42 aislamientos resistentes a carbapenémicos de *A. baumannii* del brote reciente en Chicago, 6 tuvieron un MIC para tigeciclina  $\geq$  4 mug/ml (el punto de corte definido por la administración de alimentos y fármacos (DEA) es de  $\geq$  8mug/ml). Es importante recordar que las concentraciones séricas alcanzables con las dosis habituales de tigeciclina son de  $0.63 \pm 0.28$ mug/ml, un valor por debajo del punto de corte establecido por la DEA (140). Es preocupante que bacteremias causadas por *A.*

*baumannii* no susceptibles a tigeciclina ya han sido reportadas; dicha resistencia parece ser parcialmente por una bomba de flujo (141). Un análisis reciente realizado por Ruzin et al. Confirma el rol de la bomba de flujo AdeABC como un mecanismo de resistencia a tigeciclina (142). La sobreexpresión del locus adeABC se correlacionó con un incremento de tres veces en el MIC en cepas del complejo *Acinetobacter calcoaceticus*- *Acinetobacter baumannii*. Como se mencionó previamente, esta bomba confiere especificidad sustrato específica que incluye tigeciclina, gentamicina, levofloxacino y cloranfenicol. Además el sistema de dos componentes AdeRS, que regula la expresión de AdeABC, se altera por la inserción de secuencia, ISAb1, en las cepas resistentes a tigeciclina, mientras que se mantiene intacto en las cepas susceptibles (142).

#### Resistencia a polimixinas:

La polimixina B y la polimixina E (colistín, colistimato sódico intravenoso) son antibióticos peptídicos aislados desde 1947 cuyo uso se ha incrementado como “última esperanza” en el tratamiento de infecciones causadas por *A. baumannii* MDR. Desafortunadamente, ya ha habido reportes de resistencia a colistimato sódico (143-145). En 2001, Urban et al. Reportaron un caso de *A. baumanii* resistente a polimixina B (146). El desarrollo de heteroresistencia (subpoblaciones de sub clonas que son genéticamente idénticas que son más resistentes que la clona original), es particularmente alarmante, se ha descrito recientemente para *A. baumannii* (147). El impacto de heteroresistencia deberá ser evaluado y monitorizado de manera prospectiva cuando los clínicos comiencen a estudiar el desenlace de pacientes bajo tratamiento con colistimato sódico. Agregado a este antibiótico, Pournaras et al. Ha descrito hallazgos similares para carbapenémicos (148). Sería interesante comparar las bases genéticas de este fenómeno en *A. baumanii* con lo conocido para otros microorganismos (149).

El mecanismo de resistencia a colistimato sódico reside en modificaciones en el lipopolisacárido de *A. baumannii* (acidificación, acetilación o presencia de antígenos que interfieran con la unión del antibiótico a la membrana celular) (150). Se teme que la resistencia a colistimato sódico incremente con el uso de polimixinas.

Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento.

EL tratamiento de infecciones causadas por *A. baumannii* es guiado en su mayor parte por la susceptibilidad in vitro. Entre estos, la determinación de MICs por microdilución y dilución en agar así como su comparación con puntos de resistencia preestablecidos se han considerada como el gold standard. La predicción de resistencia de *A. baumannii* basada en estos estudios puede ser inferior en comparación a otros microorganismos. Por falta de datos el conocimiento actual de la respuesta clínica y los mecanismos de resistencia a antimicrobianos hacen que los puntos de corte actuales sean imperfectos (151). Además la reproducibilidad y comparabilidad de diferentes métodos de susceptibilidad como difusión en disco y microdilución no han podido estandarizarse para *A. baumannii*. La persistencia de crecimiento sutil por arriba de un punto de corte por microdilución es la mayor preocupación en el caso de beta-lactámicos, lo que explica la poca concordancia con el método de difusión en disco (152). La prueba de susceptibilidad por difusión en disco puede no tener resultados certeros para colistimato sódico y polimixina B, debido a su gran tamaño molecular y pobre difusión en agar (153,154). Por lo que se sugiere que los resultados Etest para colistimato sódico deben ser confirmados por microdilución, especialmente cuando los MIC se encuentran en un rango de 1-2 mug/ml (155). Del mismo modo, el punto de corte de susceptibilidad de tigeciclina en *A. baumannii* requiere una revisión para mejorar la correlación entre la difusión en disco y la microdilución y estandarizarse con los resultados europeos y americanos (156).

Entre los antibióticos que se han considerado como agentes contra *A. baumannii* MDR, la tigeciclina ha recibido atención significativa, debido a que ha mostrado buena actividad in

vitro en múltiples aislamientos de *A. baumannii* (157-159). Doripenem, un carbapenémico novedoso, también aparenta tener buena actividad contra *A. baumannii* susceptible (160-164). En estudios iniciales in vitro, doripenem no fue efectivo contra *A. baumannii* productora de bla OCA-23 o blaIMP-4 (163) o MBLs. En ensayos subsecuentes, la MIC 50 usualmente fue de 0.5 mug/ml y el MIC 90 era 16 mug/ml, con 75.8% de aislamientos susceptibles ( $\text{MIC} \leq 4\text{mug/ml}$ ).

Terapia combinada.

estudios in vitro: La terapia antibiótica combinada es una estrategia utilizada algunas veces en el tratamiento de *A. baumannii* MDR. Este abordaje busca lograr sinergia, en especial en cepas resistentes. Para apoyar la práctica clínica, la combinación in vitro de antibióticos se han usado desde hace tiempo con listas de cotejo, ensayos de eliminación y Etest (165). Observaciones recientes han mostrado que la combinación de sulbactam con aminoglucósidos, rifampicina y azitromicina han demostrado sinergia contra cepas susceptibles a imipenem (166,167). En contraste hay poca ventaja con las combinaciones de sulbactam con cefalosporinas. Sulbactam posee actividad intrínseca contra *A. baumannii* pero no parece incrementar la actividad de otros beta-lactamicos (168-170). Otras combinaciones, como quinolonas con beta-lactamicos o imipenem con aminoglucósidos, también son activas contra cepas susceptibles a imipenem (171,172). Colistimato sódico combinado con rifampicina (o con meropenem y azitromicina) alcanzan sinergia contra algunos aislamientos susceptibles a imipenem (173,174). Se cree que el rol de las polimixinas en combinación con otros antibióticos permite la rápida permeabilización de la membrana externa, permitiendo la entrada de otro agente a la célula bacteriana. Tanto polimixina B combinada con imipenem, imipenem con rifampicina o la triple combinación de polimixina, imipenem y rifampicina mostro actividad sinérgica cuando se probó contra cepas resistentes a imipenem en Nueva York (cepa negativa a MBL por Etest)(175). Por otro lado, combinaciones similares han mostrado falta de

respuesta sinérgica contra cepas Inglesas portadoras de OXA-23 (176). Cefepime en combinación con sulbactam o aztreonam mostraron actividad sinérgica o parcialmente sinérgica contra una colección de cepas resistente a carbapenémicos, mientras estas no fueran productoras de MBL (177,178). La combinación de tigeciclina con amikacina, meropenem, imipenem, quinolonas, sulbactam y rifampicina fueron indiferentes contra cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos (179). Por lo que los resultados in vitro podrían no ser tan útiles para guiar el tratamiento y predecir un desenlace óptimo de la antibioticoterapia.

Modelos animales: modelos animales de infección por *A. baumannii* han sido utilizados para probar la eficacia de las terapias combinadas in vitro. Se encontró un contraste importante de los resultados in vitro, la combinación de imipenem y amikacina para el tratamiento de cepas de *A. baumannii* susceptibles a imipenem en un modelo de neumonía en cobayo fue menos efectivo que el tratamiento con alguno de los antibióticos solos (180). De forma similar, no se observó mejoría en la actividad bactericida con las combinaciones de levofloxacino con amikacina, levofloxacino con imipenem o imipenem con amikacina (181). Un modelo diferente de neumonía con cepas susceptibles demostró sinergia con la combinación de doxiciclina con amikacina pero no imipenem con amikacina (182).

En un modelo murino de neumonía para investigar cepas resistentes a carbapenémicos, se demostró el valor de agregar tobramicina a imipenem y combinar rifampicina con imipenem, tobramicina o colistimato sódico. En contraste, la combinación de imipenem con sulbactam no fue efectiva (183). En otro modelo murino se observó que solo la combinación de imipenem con sulbactam o regímenes que contengan rifampicina tenían un verdadero efecto bactericida (definido como un log  $\geq 3$  de eliminación) (184). De forma similar, un modelo de infección peritoneal mostro una mayor supervivencia con meropenem y sulbactam que con cualquiera de los fármacos solos (185).

La rifampicina ha tenido excelente eficacia en diferentes modelos animales en combinación con otros antimicrobianos. Su uso como monoterapia en modelos animales, aunque eficaz, es limitado por la potencial aparición de resistencia durante el tratamiento (186). En contraste con los estudios *in vitro*, colistimato sódico inesperadamente mostró resultados poco alentadores en modelos de neumonía y endocarditis (187,188).

**Experiencia clínica:** Los reportes de modelos *in vitro* y en animales, aunque son importantes, no son siempre aplicables en la práctica clínica (189). Los estudios y series de casos que evidencian la experiencia con diferentes antibióticos en el tratamiento de *A. baumannii* MDR son difíciles de interpretar por la cantidad de censos que presentan. Los ensayos clínicos adecuadamente diseñados y aleatorizados son el estándar necesario para la práctica clínica. Desafortunadamente no se han realizado estudios suficientemente completos de tratamiento antibiótico combinado de *A. baumannii* MDR.

Hay varios estudios que describen la experiencia con agentes como monoterapia en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* MDR. En un estudio retrospectivo de neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP) por *A. baumannii*, el desenlace con sulbactam fue similar al que recibieron imipenem medido en supervivencia, días de ventilación mecánica y tiempo de estancia en unidad de cuidados intensivos (190). Otras comparaciones retrospectivas de sulbactam e imipenem para el tratamiento de bacteremia han mostrado resultados similares (191,192). El adecuado desempeño de sulbactam (tasas de curación de hasta 67.5%) en el tratamiento de diversas infecciones, incluyendo meningitis, neumonía, peritonitis, infección del sitio quirúrgico e infecciones de vías urinarias causadas por *A. baumannii* MDR resistentes a imipenem se confirmó con estudios de series de casos prospectivos y retrospectivos (193,194).

Estudios no controlados reportando el adecuado uso de colistimato sódico en combinación con otros antimicrobianos en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* MDR, en particular VAP, se han publicado, apenas alcanzando resultados favorables en

76% de los casos (195, 196). La combinación de colistimato sódico con rifampicina también ha sido efectiva en el tratamiento de grupos pequeños de pacientes con VAP, pero cabe recordar que fue un estudio no controlado y retrospectivo (197,198). En un pequeño estudio que incluyo a 10 pacientes que se siguieron de forma prospectiva, la combinación de rifampicina con carbapenémicos en el tratamiento VAP por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos tuvieron resultados poco favorables, contradiciendo los resultados obtenidos en estudios animales (199).

En un estudio prospectivo, colistimato sódico se comparó con imipenem para el tratamiento de VAP causada por *A. baumannii* susceptible a imipenem. LA mortalidad intrahospitalaria, la asociada a VAP y la nefotoxicidad fue similar en ambos grupos (200).

Algunas series de casos retrospectivas han publicado acerca del valor de colistimato sódico para el tratamiento de *A. baumannii* MDR, incluyendo su uso para bacteremia, infecciones relacionadas a dispositivos ortopédicos, osteomielitis e infecciones del sistema nerviosos central (201-204). También ha reportado el uso de colistimato sódico nebulizado para el tratamiento de neumonía por *A. baumannii* MDR como forma de administración para sobreponerse a la limitada penetración sistémica que tiene en pulmón y minimizar la potencial nefotoxicidad. Aunque la experiencia en la literatura del colistimato sódico nebulizado es favorable, está basada únicamente es un estudio retrospectivo no controlado, presentando broncoespasmo como efecto durante el tratamiento (205,206). Un estudio prospectivo que evalúa la nefotoxicidad del colistimato sódico encontró una incidencia de lesión renal aguda del 14% (207, 208,209).

Las tetraciclinas (tanto minociclina como doxiciclina) se han utilizado como tratamiento para VAP por *A. baumannii* MDR (210). La tigeciclina se ha encontrado útil en el tratamiento de estas infecciones (211), debido a que tiene una buena penetración en los tejidos (incluido el pulmón, con excepción de las vías urinarias). Un reporte reciente describe resultados favorables en el tratamiento de choque séptico debido a un *A.*

*baumannii* pan resistente con tigeciclina para suplementar el tratamiento iniciado con meropenem y colistimato sódico (212). Aunque, la MIC necesaria para *A. baumannii* (2 mug/ml) es más alta de lo alcanzable en suero, esto puede limitar su uso para bacteremia. La bacteremia causada por *A. baumannii* susceptible a no tigeciclina aparece en paciente que se encuentran recibiendo este antibiótico por otra indicación, como se reportó en Pittsburgh (213).

## Objetivos

### Principal:

- Conocer la epidemiología y el desenlace de los pacientes con bacteremia por *Acinetobacter baumannii*.

### Secundarios:

- conocer los factores de riesgo de los pacientes con bacteremia por *Acinetobacter baumannii*

## Material y métodos

Este estudio longitudinal, retrolectivo se realizó en el hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. El estudio incluyó individuos mayores de 18 años que hubieran presentado bacteremia con desarrollo para *Acinetobacter baumannii* MDR en el periodo de tiempo comprendido entre el 1° de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2013. Se definió la fecha de referencia como la fecha en que la muestra para cultivo fue obtenida y que posteriormente desarrolló *Acinetobacter baumannii*. Las muestras que presentaron este desarrollo se tomaron de la base de datos del servicio de bacteriología del departamento de laboratorios clínico del hospital de especialidades. Si se encontraron múltiples desarrollos de un mismo individuo se consideraron diferentes posterior a que recibiera tratamiento antibiótico ajustado a antibiograma y presentara nuevamente desarrollo del microorganismo. La multidrogorresistencia se definió como un aislamiento con resistencia a más de 3 clases de los siguientes antibióticos: cefalosporinas, B-lactamicos/inhibidores de B-lactamasa, aminoglucosidos, fluoroquinolonas y carbapenemicos.

## Recolección de datos

Se recolectó genero, edad, localización de acceso venoso, tipo de acceso venoso, duración de acceso venoso, colonización de la punta de catéter por multiflora, comorbilidades: cardiovascular, neoplasias, sistema nervioso central, trauma, renal, hepática, respiratoria, metabólica, hematológica; factores predisponentes: hospitalización reciente, estancia previa en unidad de cuidados intensivos, catéter urinario, sonda nasogástrica, ventilación mecánica, cirugía previas, nutrición parenteral total, uso de esteroides; uso previo de antibióticos: cefalosporinas de 1°, 2° ,3° y 4° generación, penicilina, B-lactámicos/ Inhibidor de B-lactamasa, fluoroquinolonas, carbapenémicos,

glicopéptidos, aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, otros; Severidad al momento del aislamiento: datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, puntaje de APACHE II; laboratorios al momento del aislamiento: proteína C reactiva (PCR), leucocitos totales, albúmina; tratamiento posterior al aislamiento: colistimato sódico, colisitimato sódico/rifampicina, tigeciclina, aminoglucósidos, carbapenémicos, carbapenémicos con amikacina, piperacilina con tazobactam, piperacilina con tazobactam con amikacina; tiempo de estancia hospitalaria, evolución clínica: mejoría clínica, egreso hospitalario o defunción intrahospitalaria.

Los datos fueron analizados utilizando IBM SPSS Statistics versión 22 (IBM corp., Armonk, NY, U.S.). Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para identificar las variables que afectan en el desenlace (216).

## Resultados

Durante el periodo del estudio se encontraron a pacientes que desarrollaron bacteremia por *Acinetobacter baumannii* MDR, de estos 8 fueron de género femenino y 6 de género masculino, la edad media fue de 56 años. Los pacientes se encontraron dentro de la unidad en promedio 43 días. Todos los pacientes tuvieron un acceso venoso central siendo la mitad subclavio y la otra mitad yugular. Tuvieron dicho acceso venoso en promedio 24.5 días; cinco de los pacientes tuvieron desarrollo de multiflora en el cultivo de la punta del catéter venoso central (tabla 1).

Dos de los pacientes tenían comorbilidad cardiovascular, 7 de los pacientes neoplasias, 9 comorbilidades que involucraron el sistema nervioso central, 2 comorbilidades traumatológicas, 8 comorbilidades renales, 5 comorbilidades respiratorias, 12 comorbilidades metabólicas y 2 comorbilidades hematológicas, estas se encontraron antes del aislamiento del microorganismo (tabla 1).

Con respecto a los factores predisponentes 6 de los paciente estuvieron hospitalizaciones recientes (menos de 30 días), 15 de los pacientes tuvieron estancia en la unidad de cuidados intensivos, previa al aislamiento, 8 de los pacientes tenían catéter urinario, 8 sonda nasogástrica, 13 de los pacientes se encontraban con apoyo mecánico ventilatorio, todos los pacientes tuvieron antecedentes de cirugía mayor, 4 de los pacientes tuvieron nutrición parenteral total, 9 de los pacientes tuvieron uso previo de esteroides (Tabla 1).

Respecto a los antibióticos utilizados previo al aislamiento 3 de los pacientes recibieron cefalosporinas de 1<sup>a</sup> generación, uno de los pacientes recibió cefalosporinas de 2<sup>a</sup> generación, 12 de los pacientes recibieron cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación, 2 de los pacientes recibieron cefalosporinas de 4<sup>a</sup> generación, uno de los pacientes recibió penicilina, ningún paciente recibió beta lactámicos con inhibidor de beta lactamasas, 7

pacientes recibieron fluoroquinolonas, 9 pacientes recibieron carbapenémicos, un paciente recibió glicopéptidos (tabla 1).

Once de los pacientes presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica al momento del aislamiento.

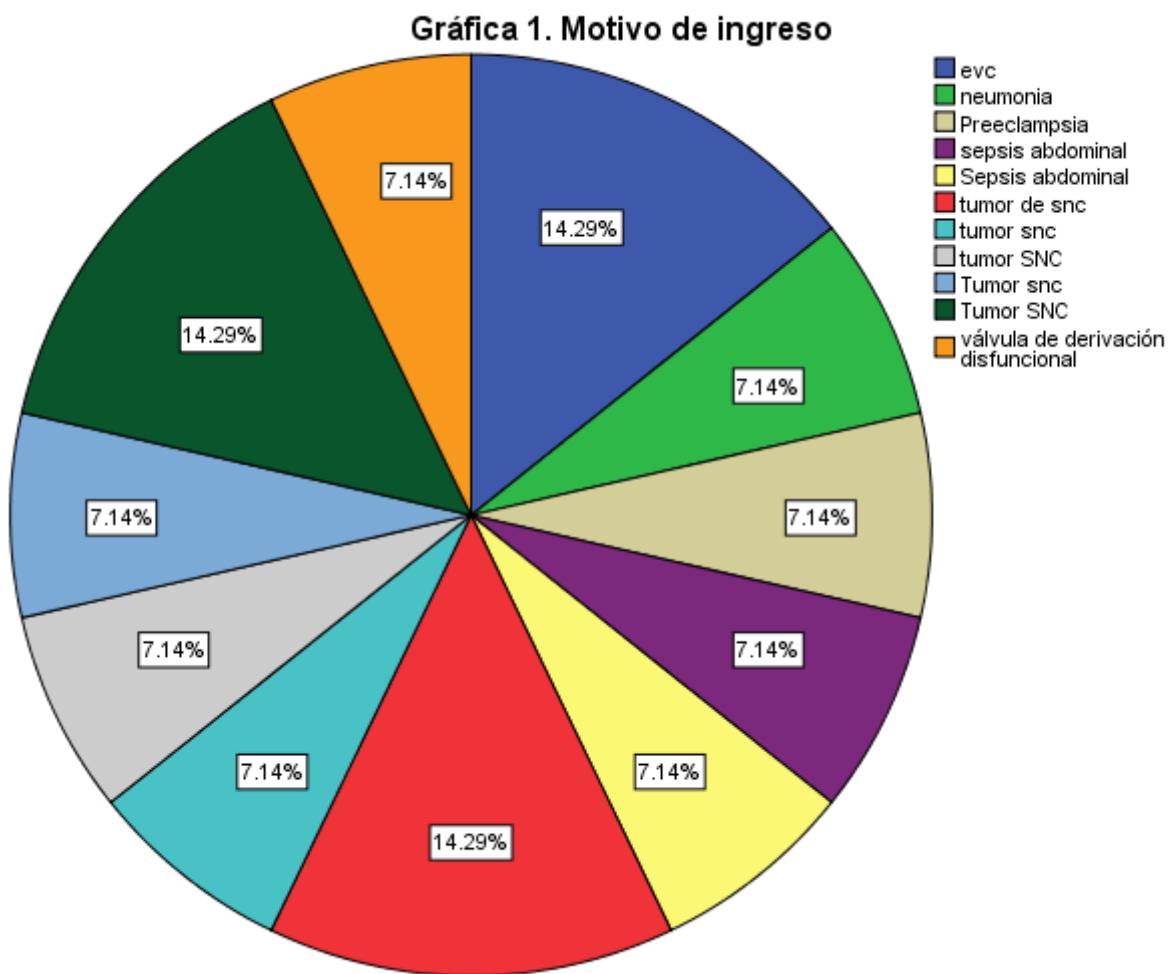
Posterior al aislamiento 6 pacientes recibieron colistimato sódico, un paciente recibió combinación con colistimato sódico con rifampicina, 4 pacientes recibieron tigeciclina, 2 pacientes recibieron aminoglucósidos, 10 pacientes recibieron carbapenémicos, 3 pacientes recibieron combinación de carbapenémicos con amikacina, 3 pacientes recibieron combinación de piperacilina con tazobactam y ningún paciente recibió combinación de piperacilina con tazobactam con amikacina (tabla1).

Como desenlace se encontró muerte intrahospitalaria en el 49.2% del total de pacientes, mejoría clínica en el 57.1% con el mismo porcentaje con egreso de la unidad.

Tabla 1. Tabla descriptiva

Genero	Femenino, n (%)	8 (57.1%)
	Masculino, n (%)	6 (42.9%)
Edad, años media (mínimo- máximo)		56 (35-82)
Localización de CVC	Yugular, n (%)	7 (50%)
	Subclavio, n (%)	7 (50%)
Tipo de CVC	Estándar, n (%)	14 (100%)
	Tunelizado, n (%)	0 (0)
Duración en días del catéter intravascular, días media, (mínimo- máximo)		24.57 (14-32)
Punta de catéter colonizada por multiflora, n (%)		5 (35.57%)
Comorbilidad	Cardiovascular, n (%)	2 (14.3%)
	Malignidad, n (%)	7 (50%)
	CNS, n (%)	9 (64.3%)
	Trauma, n (%)	2 (14.3%)
	Renal, n (%)	8 (57.1%)
	Hepática, n (%)	1 (7.1%)
	Respiratoria, n (%)	5 (35.7%)
	Metabólica, n (%)	12 (85.7%)
	Hematológica, n (%)	2 (14.3%)
Factores predisponentes	Hospitalización reciente, n (%)	6 (42.9%)
	Estancia previa en UCI, n (%)	13 (92.9%)
	Catéter urinario, n (%)	8 (57.1%)
	Sonda nasogástrica, n (%)	8 (57.1%)
	Ventilación mecánica, n (%)	13 (92.9%)
	Cirugía, n (%)	14 (100%)
	NPT, n (%)	4 (28.6%)
	Esteroides, n (%)	9 (64.3%)
Antibióticos usados previamente	Cefalosporinas 1° Gen., n (%)	3 (21.4%)
	Cefalosporinas 2° Gen., n (%)	1 (7.1%)
	Cefalosporinas 3° Gen., n (%)	12 (85.7%)
	Cefalosporinas 4° Gen., n (%)	2 (14.3%)
	Penicilina, n (%)	1 (7.1%)
	B-latamicos/Inhibidor B-lactamasa, n (%)	0 (0%)
	Fluoroquinolonas, n (%)	7 (50%)
	Carbapenémicos, n (%)	9 (64.3%)
	Glicopeptidos, n (%)	1 (7.1%)
	Macrólidos, n (%)	0 (0%)
	Tetraciclinas, n (%)	0 (0%)
Severidad al momento del aislamiento	Otros, n (%)	0 (0%)
	Sx Respuesta inflamatoria sistémica, n (%)	11 (78.8%)
	Apache II, Puntaje media, (mínimo- máximo)	33 ( 21-47)
Laboratorios al momento del aislamiento	PCR mg/L, media, (mínimo- máximo)	1.79 (1.0-3.0)
	Leucocitos totales, mil media, (mínimo-máximo)	13'107 (7000-22000)
	Albumina, mg/L media, (%)	2.73 (1.7-3.5)
Tratamiento posterior al aislamiento	Colistimato sódico, n (%)	6 (42.9%)
	Colistina/rifampicina, n (%)	1 (7.1%)
	Tigeciclina, n (%)	4 (28.6%)
	Aminoglucosidos, n (%)	2 (14.3%)
	Carbapenemicos, n (%)	10 (71.4%)
	Carbapenemicos con amikacina , n (%)	3 (21.4%)
	Piperacilina/ tazobactam, n (%)	3 (21.4%)
	Piperacilina/ tazobactam/ amikacina, n (%)	0 (0%)
Duración del tratamiento	Muerte intrahospitalaria, n (%)	6 (42.9%)
	Tiempo de estancia hospitalaria	43 (20-134)
Evolución:	Mejoría clínica, n (%)	8 (57.1%)
	Egreso hospitalario, n (%)	8 (57.1)

De los 14 pacientes 2 ingresaron por evento vascular cerebral, uno ingresó por neumonía, 1 paciente ingresó por preeclampsia, 2 pacientes ingresaron con diagnóstico de sepsis abdominal, 7 pacientes ingresaron con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central y 1 paciente con diagnóstico de válvula de derivación ventrículo peritoneal disfuncional (grafica 1, tabla2).



La relación entre las comorbilidades y el desenlace del paciente se encontró con comorbilidades cardiovasculares, antecedentes traumatológicos, enfermedades hepáticas, y enfermedades hematológicas (tabla 2).

**Tabla 2. Comorbilidades**

	Chi-cuadrado	p
Cardiovascular	7.143 <sup>a</sup>	.008
Malignidad/ Neoplasias	.000 <sup>a</sup>	1.000
S.N.C.	1.143 <sup>a</sup>	.285
Trauma	7.143 <sup>a</sup>	.008
Renal	.286 <sup>a</sup>	.593
Hepática	10.286 <sup>a</sup>	.001
Respiratoria	1.143 <sup>a</sup>	.285
Hematológica	7.143 <sup>a</sup>	.008
Metabólica	7.143 <sup>a</sup>	.008

a. 0 casillas (0.0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 7.0.

Dentro de los factores de riesgo que se encontrar con relación al desenlace se encontraron la estancia previa en unidad de cuidados intensivos, y el antecedente de necesidad de ventilación mecánica (tabla 3).

**Tabla 3. Factores de riesgo**

	Chi-cuadrado	Sig. asintótica
C.V.C	.000 <sup>a</sup>	1.000
Punta catéter colonizada	1.143 <sup>a</sup>	.285
Hospitalización reciente	.286 <sup>a</sup>	.593
Catéter urinario	.286 <sup>a</sup>	.593
Estancia en U.C.I.	10.286 <sup>a</sup>	.001
Sonda nasogástrica	.286 <sup>a</sup>	.593
Ventilación mecánica	10.286 <sup>a</sup>	.001
N.P.T.	2.571 <sup>a</sup>	.109
Esteroides	1.143 <sup>a</sup>	.285

a. 0 casillas (0.0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 7.0.

El uso de antibióticos fue una de las variables que presentó mayor relación con el desenlace, con el uso previo al aislamiento se encontró relacionado el uso de cefalosporinas además del uso de glicopéptidos (tabla 4); respecto al uso de antibióticos posterior al aislamiento se encontró relación del uso de la combinación de colistimato sódico con rifampicina, aminoglucósidos, combinación de carbapenémicos con amikacina, piperacilina y la combinación de piperacilina con tazobactam (tabla 5).

**Tabla 4. Antibióticos previos al aislamiento**

	Chi-cuadrado	Sig. asintótica
Cefalsoporinas de 1° Gen	4.571 <sup>a</sup>	.033
Cefalosporinas de 2° gen	10.286 <sup>a</sup>	.001
Cefalosporinas de 3a Gen	7.143 <sup>a</sup>	.008
Cefalosporinas de 4a Gen	7.143 <sup>a</sup>	.008
Penicilina (0=no,1=si)	10.286 <sup>a</sup>	.001
Fluoroquinolonas	.000 <sup>a</sup>	1.000
Carbapenémicos	1.143 <sup>a</sup>	.285
Glicopéptidos	10.286 <sup>a</sup>	.001

a. 0 casillas (0.0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 7.0.

**Tabla 5. Antibióticos posterior al aislamiento**

	Chi-cuadrado	Sig. asintótica
Colistimato sódico	.286 <sup>a</sup>	.593
Colistimato/ Rifampicina	10.286 <sup>a</sup>	.001
Tigeciclina	2.571 <sup>a</sup>	.109
Aminoglucósidos	7.143 <sup>a</sup>	.008
Carbapenémicos	2.571 <sup>a</sup>	.109
Carbapenémicos con Amikacina	4.571 <sup>a</sup>	.033
Piperacilina	4.571 <sup>a</sup>	.033
Piperacilina/tazobactam	7.143 <sup>a</sup>	.008

a. 0 casillas (0.0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 7.0.

## Discusión

Este estudio encontró algunas diferencias con las comorbilidades relacionadas con el desarrollo de bacteremias con desarrollo de *acinetobacter baumannii* MDR y el desenlace fatal, en otras series se encontró asociación entre comorbilidades neoplásicas y en nuestra serie no se demostró dicha relación con el desenlace (214), sin embargo en la población que se evaluó en nuestra unidad encontramos que las comorbilidades hematológicas y hepáticas influyeron en el desenlace del paciente.

Nuestros pacientes tuvieron los mismos factores de riesgo asociados al desarrollo de bacteremias, sin embargo en nuestro estudio no se demostró relación entre el uso de corticoesteroides y el desenlace fatal, a diferencia de otras series publicadas(213, 214, 215).

El uso previo de antibióticos tuvo un comportamiento muy similar al de las series publicadas siendo el uso de cefalosporinas de cualquier generación y carbapenémicos como los que tuvieron relación con el desenlace del paciente (214).

Este estudio retrospectivo buscó establecer relación entre los factores de riesgo, las comorbilidades, uso previo de antibiótico para el desarrollo de bacteremia por *acinetobacter baumannii* multidrogorresistente con el desenlace fatal.

Existen limitaciones en nuestro estudio. Primero fue realizado de forma retrospectiva. Tanto los cultivos de punta de catéter como los obtenidos en bacteremia no se les realizó análisis moleculares, electroforesis en gel o reacción en cadena de la polimerasa para la identificación de genoespecies y el mecanismo o los genes involucrados en el desarrollo de resistencia. Las muestras fueron tomadas por diferente personal de cada uno de los servicios donde se encontraban hospitalizados los pacientes, por lo que no se realizó de una forma estandarizada.

Sin embargo se puede considerar que la población que presentó bacteremias con desarrollo de acinetobacter baumannii MDR, tuvo un comportamiento muy similar al de lo reportado en otras series reportadas (214,215)

#### Conclusión

Este estudio retrospectivo unicéntrico sugiere que la presencia de los factores de riesgo, comorbilidades y el uso de los antibióticos mencionados se relacionan con el desarrollo de bacteremias por acinetobacter baumannii MDR y el desenlace fatal. Pero se necesitan estudios más largos y prospectivos para validar dichos factores en desarrollo de bacteremias en el futuro así como para evaluar la eficacia del tratamiento instituido de forma empírica y poder influir de forma positiva en el desenlace del paciente.

## Bibliografía

1. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42:692.
2. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2941.
3. BRISOU J, PREVOT AR. [Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under Acromobacter group]. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1954; 86:722.
4. Ingram M, Shewan JW. Introductory reflections on the Pseudomonas-Achromobacter group. *J Appl Bacteriol* 1960; 23:373.
5. Dijkshoorn L, van der Toorn J. *Acinetobacter* species: which do we mean? *Clin Infect Dis* 1992; 15:748.
6. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:332.
7. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:219.
8. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008; 358:1271.
9. Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, et al. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3:335.
10. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5:939.
11. Gerner-Smidt P, Tjernberg I, Ursing J. Reliability of phenotypic tests for identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol* 1991; 29:277.

12. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23:332.
13. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralbl Bakteriol* 1993; 279:544.
14. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:996.
15. Munoz-Price LS, Arheart K, Nordmann P, et al. Eighteen years of experience with *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital. *Crit Care Med* 2013; 41:2733.
16. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998; 129:182.
17. Manikal VM, Landman D, Saurina G, et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000; 31:101.
18. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005; 31:649
19. Villegas MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:284.
20. Hartstein AI, Rashad AL, Liebler JM, et al. Multiple intensive care unit outbreak of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies *anitratus* respiratory infection and colonization associated with contaminated, reusable ventilator circuits and resuscitation bags. *Am J Med* 1988; 85:624.

21. Maragakis LL, Cosgrove SE, Song X, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsatile lavage wound treatment. *JAMA* 2004; 292:3006.
22. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, et al. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1551.
23. Naas T, Coignard B, Carbonne A, et al. VEB-1 Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1214.
24. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, et al. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol* 2006; 44:3623.
25. Siempos II, Vardakas KZ, Kyriakopoulos CE, et al. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock* 2010; 33:590.
26. Eberle BM, Schnüriger B, Putty B, et al. The impact of *Acinetobacter baumannii* infections on outcome in trauma patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2010; 38:2133.
27. Dizbay M, Tunçcan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2010; 42:741.
28. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Intern Med* 2009; 20:540.
29. Falagas ME, Koletsis PK, Blitziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumanii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006; 55:1611-1629.

30. Paterson David L, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1179-1181.
31. O'Fallon E, Gautam S, D'Agata EMC. Colonization with multidrug resistant gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent colonization. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1375-1381.
32. Andrade SS, Jones RN, Gales AC, Sader HS. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *pseudomonas aeruginosa* in latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Agents* 2008; 50: 140-141.
33. Gould IM. The epidemiology of antibiotic resistance. *Int J Antimicron Agents* 2008; 32 (suppl I): 2-9.
34. CDC Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second line drugs – Worldwide, 2000-2004. *MMWR Mor Mortal Wkly Rep*; 2006; 55: 301-305.
35. CDC Notice to readers: revised definition of extensively drug resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 1176.
36. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. (2011) Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281.
37. Yuriko Fukuta MD, Robert R. Muer MD, Mounzer E. Agha MDR, Lloyd G. Clarke BS, et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among cancer patients. *American Journal of Infection Control* 2013; 41: 1249-1252.
38. Lisa S. Yopung, MD; Allison I. Sable, MD, PhD; Connie S. Price, MD. Epidemiologic, clinical and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-

- resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a surgical intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 1247-1254.
39. Lorenz, M. G., and W. Wackernagel. 1994. Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. Microbiol. Rev. 58:563–602. Marti, S., J.
40. Sanchez-Cespedes, E. Oliveira, D. Bellido, E. Giralt, and J.Vila. 2006. Proteomic analysis of a fraction enriched in cell envelope proteins of *Acinetobacter baumannii*. Proteomics. 6(Suppl. 1):S82–S87
41. Young, D. M., and L. N. Ornston. 2001. Functions of the mismatch repair gene *mutS* from *Acinetobacter* sp. strain ADP1. J. Bacteriol. 183:6822–6831.
42. Barbe, V., D. Vallenet, N. Fonknechten, A. Kreimeyer, S. Oztas, L. Labarre,S. Cruveiller, C. Robert, S. Duprat, P. Wincker, L. N.Ornston, J.Weissenbach, P. Marliere, G. N. Cohen, and C. Medigue. 2004. Unique features revealed by the genome sequence of *Acinetobacter* sp. ADP1, a versatile and naturally transformation competent bacterium. Nucleic Acids Res. 32:5766–5779.
43. Busch, S., C. Rosenplanter, and B. Averhoff. 1999. Identification and characterizationof ComE and ComF, two novel pilin-like competence factorsinvolved in natural transformation of *Acinetobacter* sp. strain BD413. Appl.Environ. Microbiol. 65:4568–4574
44. Herzberg, C., A. Friedrich, and B. Averhoff. 2000. comB, a novel competence gene required for natural transformation of *Acinetobacter* sp. BD413: identification, characterization, and analysis of growth-phase-dependent regulation. Arch. Microbiol. 173:220–228.
45. Marchand, I., L. Damier-Piolle, P. Courvalin, and T. Lambert. 2004. Expressionof the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii*s regulated by the AdeRS two-component system. Antimicrob. AgentsChemother. 48:3298–3304.

46. Porstendorfer, D., O. Gohl, F. Mayer, and B. Averhoff. 2000. ComP, a pilin-like protein essential for natural competence in *Acinetobacter* sp.strain BD413: regulation, modification, and cellular localization. *J. Bacteriol.* 182:3673–3680.
47. Smith, M. G., T. A. Gianoulis, S. Pukatzki, J. J. Mekalanos, L. N. Ornston,M. Gerstein, and M. Snyder. 2007. New insights into *Acinetobacter baumannii*pathogenesis revealed by high-density pyrosequencing and transposon mutagenesis. *Genes Dev.* 21:601–614.
48. Piechaud, D., M. Piechaud, and L. Second. 1956. Proteolytic types of *Moraxella lwoffii* and *Moraxella glucidolytica* (*Bacterium anitratum*). *Ann. Inst. Pasteur (Paris)* 90:517–522.
49. Goldstein, F. W., A. Labigne-Roussel, G. Gerbaud, C. Carlier, E. Collatz, and P. Courvalin. 1983. Transferable plasmid-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter*. *Plasmid* 10:138–147.
50. Murray, B. E., and R. C. Moellering, Jr. 1980. Evidence of plasmid-mediated production of aminoglycoside-modifying enzymes not previously described in *Acinetobacter*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17:30–36.
51. Gales, A. C., A. O. Reis, and R. N. Jones. 2001. Contemporary assessmentof antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin:review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J. Clin. Microbiol.* 39:183–190.
52. Palmen, R., and K. J. Hellingwerf. 1997. Uptake and processing of DNA by *Acinetobacter calcoaceticus*—a review. *Gene* 192:179–190.
53. Poirel, L., L. Cabanne, H. Vahaboglu, and P. Nordmann. 2005. Geneticenvironment and expression of the extended-spectrum  $\beta$ -lactamase blaPER-1 gene in gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:1708–1713.

54. Severino, P., and V. D. Magalhaes. 2004. Integrons as tools for epidemiological studies. *Clin. Microbiol. Infect.* 10:156–162.
55. Turton, J. F., M. E. Kaufmann, J. Glover, J. M. Coelho, M. Warner, R. Pike, and T. L. Pitt. 2005. Detection and typing of integrons in epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* found in the United Kingdom. *J. Clin. Microbiol.* 43:3074–3082.
56. Seward, R. J. 1999. Detection of integrons in worldwide nosocomial isolates of *Acinetobacter* spp. *Clin. Microbiol. Infect.* 5:308–318.
57. Weldhagen, G. F. 2004. Integrons and beta-lactamases—a novel perspective on resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents* 23:556–562.
58. Segal, H., S. Garry, and B. G. Elisha. 2005. Is IS(ABA-1) customized for *Acinetobacter*? *FEMS Microbiol. Lett.* 243:425–429.
59. Heritier, C., L. Poirel, and P. Nordmann. 2006. Cephalosporinase overexpression resulting from insertion of IS<sub>Aba</sub>1 in *Acinetobacter baumannii*. *Clin. Microbiol. Infect.* 12:123–130.
60. Turton, J. F., M. E. Ward, N. Woodford, M. E. Kaufmann, R. Pike, D. M. Livermore, and T. L. Pitt. 2006. The role of IS<sub>Aba</sub>1 in expression of OXAcarbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol. Lett.* 258:72–77.
61. Vila, J., A. Marcos, F. Marco, S. Abdalla, Y. Vergara, R. Reig, R. Gomez-Lus, and T. Jimenez de Anta. 1993. In vitro antimicrobial production of -lactamases, aminoglycoside-modifying enzymes, and chloramphenicol acetyltransferase by and susceptibility of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37:138–141.
62. Kolayli, F., G. Gacar, A. Karadenizli, A. Sanic, and H. Vahaboglu. 2005. PER-1 is still widespread in Turkish hospitals among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *FEMS Microbiol. Lett.* 249:241–245.

63. Yong, D., J. H. Shin, S. Kim, Y. Lim, J. H. Yum, K. Lee, Y. Chong, and A. Bauernfeind. 2003. High prevalence of PER-1 extended-spectrum betalactamase-producing *Acinetobacter* spp. in Korea. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:1749–1751.
64. Celenza, G., C. Pellegrini, M. Caccamo, B. Segatore, G. Amicosante, and M. Perilli. 2006. Spread of bla(CTX-M-type) and bla(PER-2) beta-lactamase genes in clinical isolates from Bolivian hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:975–978.
65. Naas, T., P. Bogaerts, C. Bauraing, Y. Degheldre, Y. Glupczynski, and P. Nordmann. 2006. Emergence of PER and VEB extended-spectrum betalactamases in *Acinetobacter baumannii* in Belgium. *J. Antimicrob. Chemother.* 58:178–182.
66. Poirel, L., L. Cabanne, H. Vahaboglu, and P. Nordmann. 2005. Genetic environment and expression of the extended-spectrum  $\beta$ -lactamase bla-PER-1 gene in gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:1708–1713.
67. Naas, T., B. Coignard, A. Carbone, K. Blanckaert, O. Bajolet, C. Bernet, X. Verdeil, P. Astagneau, J. C. Desenclos, and P. Nordmann. 2006. VEB-1 Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg. Infect. Dis.* 12:1214–1222.
68. Poirel, L., O. Menuteau, N. Agoli, C. Cattoen, and P. Nordmann. 2003. Outbreak of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J. Clin. Microbiol.* 41:3542–3547.
69. Celenza, G., C. Pellegrini, M. Caccamo, B. Segatore, G. Amicosante, and M. Perilli. 2006. Spread of bla(CTX-M-type) and bla(PER-2) beta-lactamase genes in clinical isolates from Bolivian hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:975–978.

70. Nagano, N., Y. Nagano, C. Cordevant, N. Shibata, and Y. Arakawa. 2004. Nosocomial transmission of CTX-M-2  $\beta$ -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* in a neurosurgery ward. *J. Clin. Microbiol.* 42:3978–3984.
71. Paterson, D. L., W. C. Ko, A. Von Gottberg, J. M. Casellas, L. Mulazimoglu, K. P. Klugman, R. A. Bonomo, L. B. Rice, J. G. McCormack, and V. L. Yu. 2001. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 39:2206–2212.
72. Thomson, K. S., and E. S. Moland. 2001. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:3548–3554.
73. Walsh, T. R. 2005. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Clin. Microbiol. Infect.* 11(Suppl. 6):2–9.
74. Walsh, T. R., M. A. Toleman, L. Poirel, and P. Nordmann. 2005. Metallo-lactamases: the quiet before the storm? *Clin. Microbiol. Rev.* 18:306–325.
75. Wareham, D. W., and D. C. Bean. 2006. In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrugresistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 5:10.
76. Tysall, L., M. W. Stockdale, P. R. Chadwick, M. F. Palepou, K. J. Towner, D. M. Livermore, and N. Woodford. 2002. IMP-1 carbapenemase detected in an *Acinetobacter* clinical isolate from the UK. *J. Antimicrob. Chemother.* 49:217–218.
77. Nishio, H., M. Komatsu, N. Shibata, K. Shimakawa, N. Sueyoshi, T. Ura, K. Satoh, M. Toyokawa, T. Nakamura, Y. Wada, T. Orita, T. Kofuku, K. Yamasaki, M. Sakamoto, S. Kinoshita, M. Aihara, and Y. Arakawa. 2004. Metallo- $\beta$ -lactamase-producing gram-negative bacilli: laboratory-based surveillance in cooperation with

- 13 clinical laboratories in the Kinki region of Japan. J. Clin. Microbiol. 42:5256–5263.
78. Chu, Y. W., M. Afzal-Shah, E. T. Houang, M. I. Palepou, D. J. Lyon, N. Woodford, and D. M. Livermore. 2001. IMP-4, a novel metallo- $\beta$ -lactamase from nosocomial *Acinetobacter* spp. collected in Hong Kong between 1994 and 1998. Antimicrob. Agents Chemother. 45:710–714.
79. Lee, K., G. Y. Ha, B. M. Shin, J. J. Kim, J. O. Kang, S. J. Jang, D. Yong, and Y. Chong. 2004. Metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli in Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance group hospitals in 2003: continued prevalence of VIM-producing *Pseudomonas* spp. and increase of IMP-producing *Acinetobacter* spp. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 50:51–58.
80. Gales, A. C., M. C. Tognim, A. O. Reis, R. N. Jones, and H. S. Sader. 2003. Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 45:77–79.
81. Tognim, M. C., A. C. Gales, A. P. Penteado, S. Silbert, and H. S. Sader. 2006. Dissemination of IMP-1 metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter* species in a Brazilian teaching hospital. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 27:742–747.
82. Lauretti, L., M. L. Riccio, A. Mazzariol, G. Cornaglia, G. Amicosante, R. Fontana, and G. M. Rossolini. 1999. Cloning and characterization of *blaVIM*, a new integron-borne metallo- $\beta$ -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob. Agents Chemother. 43:1584–1590.
83. Yum, J. H., K. Yi, H. Lee, D. Yong, K. Lee, J. M. Kim, G. M. Rossolini, and Y. Chong. 2002. Molecular characterization of metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomospecies 3

- from Korea: identification of two new integrons carrying the bla(VIM-2) gene cassettes. *J. Antimicrob. Chemother.* 49:837–840.
84. Lee, K., J. H. Yum, D. Yong, H. M. Lee, H. D. Kim, J. D. Docquier, G. M. Rossolini, and Y. Chong. 2005. Novel acquired metallo- $\beta$ -lactamase gene, *blaSIM-1*, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:4485–4491.
85. Hujer, K. M., N. S. Hamza, A. M. Hujer, F. Perez, M. S. Helfand, C. R. Bethel, J. M. Thomson, V. E. Anderson, M. Barlow, L. B. Rice, F. C. Tenover, and R. A. Bonomo. 2005. Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7  $\beta$ -lactamase: defining a unique family of class C enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:2941–2948.
86. Aubert, D., L. Poirel, J. Chevalier, S. Leotard, J. M. Pages, and P. Nordmann. 2001. Oxacillinase-mediated resistance to ceftazidime and susceptibility/susceptibility to ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:1615–1620.
87. Walther-Rasmussen, J., and N. Hoiby. 2006. OXA-type carbapenemases. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:373–383.
88. Brown, S., and S. Amyes. 2006. OXA ( $\beta$ -lactamases in *Acinetobacter*: the story so far. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:1–3.
89. Jeon, B. C., S. H. Jeong, I. K. Bae, S. B. Kwon, K. Lee, D. Young, J. H. Lee, J. S. Song, and S. H. Lee. 2005. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23  $\beta$ -lactamase in Korea. *J. Clin. Microbiol.* 43:2241–2245.
90. Coelho, J., N. Woodford, M. Afzal-Shah, and D. Livermore. 2006. Occurrence of OXA-58-like carbapenemases in *Acinetobacter* spp. collected over 10 years in three continents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:756–758.

91. Marque, S., L. Poirel, C. Heritier, S. Brisse, M. D. Blasco, R. Filip, G. Coman, T. Naas, and P. Nordmann. 2005. Regional occurrence of plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter* spp. in Europe. *J. Clin. Microbiol.* 43:4885–4888.
92. Pournaras, S., A. Markogiannakis, A. Ikonomidis, L. Kondyli, K. Bethimouti, A. N. Maniatis, N. J. Legakis, and A. Tsakris. 2006. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:557–561.
93. Walther-Rasmussen, J., and N. Hoiby. 2006. OXA-type carbapenemases. *J. Antimicrob. Chemother.* 57:373–383
94. Hujer, K. M., A. M. Hujer, E. A. Hulten, S. Bajaksouzian, J. M. Adams, C. J. Donskey, D. J. Ecker, C. Massire, M. W. Eshoo, R. Sampath, J. M. Thomson, P. N. Rather, D. W. Craft, J. T. Fishbain, A. J. Ewell, M. R. Jacobs, D. L. Paterson, and R. A. Bonomo. 2006. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:4114–4123.
95. Lolans, K., T. W. Rice, L. S. Munoz-Price, and J. P. Quinn. 2006. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:2941–2945
96. Poirel, L., and P. Nordmann. 2006. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin. Microbiol. Infect.* 12:826–836.
97. Santillana, E., A. Beceiro, G. Bou, and A. Romero. 2007. Crystal structure of the carbapenemase OXA-24 reveals insights into the mechanism of carbapenem hydrolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104:5354–5359.

98. Cuenca, F. F., A. Pascual, L. Martinez Martinez, M. C. Conejo, and E. J. Perea. 2003. Evaluation of SDS-polyacrylamide gel systems for the study of outer membrane protein profiles of clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *J. Basic Microbiol.* 43:194–201.
99. Fernandez-Cuenca, F., L. Martinez-Martinez, M. C. Conejo, J. A. Ayala, E. J. Perea, and A. Pascual. 2003. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 51:565–574.
100. Quale, J., S. Bratu, D. Landman, and R. Heddurshetti. 2003. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. *Clin. Infect. Dis.* 37:214–220.
101. Bou, G., G. Cervero, M. A. Dominguez, C. Quereda, and J. Martinez-Beltran. 2000. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of  $\beta$ -lactamases. *J. Clin. Microbiol.* 38:3299–3305.
102. Dupont, M., J. M. Pages, D. Lafitte, A. Siroy, and C. Bollet. 2005. Identification of an OprD homologue in *Acinetobacter baumannii*. *J. Proteome Res.* 4:2386–2390.
103. Limansky, A. S., M. A. Mussi, and A. M. Viale. 2002. Loss of a 29-kilodalton outer membrane protein in *Acinetobacter baumannii* is associated with imipenem resistance. *J. Clin. Microbiol.* 40:4776–4778.
104. Mussi, M. A., A. S. Limansky, and A. M. Viale. 2005. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of

beta-barrel outer membrane proteins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:1432–1440

105. Siroy, A., V. Molle, C. Lemaitre-Guillier, D. Vallenet, M. Pestel-Caron, A. J. Cozzone, T. Jouenne, and E. De. 2005. Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:4876–4883
106. Fernandez-Cuenca, F., L. Martinez-Martinez, M. C. Conejo, J. A. Ayala, E. J. Perea, and A. Pascual. 2003. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 51:565–574.
107. Poole, K. 2005. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 56:20–51.
108. Magnet, S., P. Courvalin, and T. Lambert. 2001. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:3375–3380.
109. Marchand, I., L. Damier-Piolle, P. Courvalin, and T. Lambert. 2004. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:3298–3304.
110. Su, X. Z., J. Chen, T. Mizushima, T. Kuroda, and T. Tsuchiya. 2005. AbeM, an H<sub>+</sub>-coupled *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 4362–4364.
111. Nemec, A., L. Dolzani, S. Brisse, P. van den Broek, and L. Dijkshoorn. 2004. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J. Med. Microbiol.* 53:1233–1240.

112. Hujer, K. M., A. M. Hujer, E. A. Hulten, S. Bajaksouzian, J. M. Adams, C. J. Donskey, D. J. Ecker, C. Massire, M. W. Eshoo, R. Sampath, J. M. Thomson, P. N. Rather, D. W. Craft, J. T. Fishbain, A. J. Ewell, M. R. Jacobs, D. L. Paterson, and R. A. Bonomo. 2006. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from militaryand civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:4114–4123.
113. Houang, E. T., Y. W. Chu, C. M. Leung, K. Y. Chu, J. Berlau, K. C. Ng, and A. F. Cheng. 2001. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J. Clin. Microbiol.* 39:228–234.
114. Turton, J. F., M. E. Kaufmann, M. J. Gill, R. Pike, P. T. Scott, J. Fishbain, D. Craft, G. Deye, S. Riddell, L. E. Lindler, and T. L. Pitt. 2006. Comparison of *Acinetobacter baumannii* isolates from the United Kingdom and the United States that were associated with repatriated casualties of the Iraq conflict. *J. Clin. Microbiol.* 44:2630–2634.
115. Seward, R. J. 1999. Detection of integrons in worldwide nosocomial isolates of *Acinetobacter* spp. *Clin. Microbiol. Infect.* 5:308–318.
116. Seward, R. J., T. Lambert, and K. J. Towner. 1998. Molecular epidemiology of aminoglycoside resistance in *Acinetobacter* spp. *J. Med. Microbiol.* 47: 455–462.
117. Gallego, L., and K. J. Towner. 2001. Carriage of class 1 integrons andantibiotic resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from northern Spain. *J. Med. Microbiol.* 50:71–77.
118. Nemec, A., L. Dolzani, S. Brisse, P. van den Broek, and L. Dijkshoorn. 2004. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii*clones. *J. Med. Microbiol.* 53:1233–1240.

119. Turton, J. F., M. E. Kaufmann, J. Glover, J. M. Coelho, M. Warner, R. Pike, and T. L. Pitt. 2005. Detection and typing of integrons in epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* found in the United Kingdom. *J. Clin. Microbiol.* 43:3074–3082.
120. Doi, Y., J. Wachino, K. Yamane, N. Shibata, T. Yagi, K. Shibayama, H. Kato, and Y. Arakawa. 2004. Spread of novel aminoglycoside resistance gene *aac(6<sub>l</sub>)-Iad* among *Acinetobacter* clinical isolates in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:2075–2080.
121. Kim, C., D. Hesek, J. Zajicek, S. B. Vakulenko, and S. Mobashery. 2006. Characterization of the bifunctional aminoglycoside-modifying enzyme ANT(3<sub>l</sub>)-II/AAC(6<sub>l</sub>)-IId from *Serratia marcescens*. *Biochemistry* 45:8368–8377.
122. Seward, R. J., and K. J. Towner. 1998. Molecular epidemiology of quinolone resistance in *Acinetobacter* spp. *Clin. Microbiol. Infect.* 4:248–254.
123. Vila, J., J. Ruiz, P. Goni, and T. Jimenez de Anta. 1997. Quinolone resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 39:757–762.
124. Vila, J., J. Ruiz, P. Goni, A. Marcos, and T. Jimenez de Anta. 1995. Mutation in the *gyrA* gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:1201–1203.
125. Heinemann, B., H. Wisplinghoff, M. Edmond, and H. Seifert. 2000. Comparative activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against epidemiologically defined *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 2211–2213.
126. Nordmann, P., and L. Poirel. 2005. Emergence of plasmid-mediated resistance to quinolones in Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.* 56: 463–469.

127. Robicsek, A., J. Strahilevitz, G. A. Jacoby, M. Macielag, D. Abbanat, C. H. Park, K. Bush, and D. C. Hooper. 2006. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat. Med.* 12:83–88.
128. Tran, J. H., and G. A. Jacoby. 2002. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:5638–5642.
129. Tran, J. H., G. A. Jacoby, and D. C. Hooper. 2005. Interaction of the plasmid-encoded quinolone resistance protein Qnr with *Escherichia coli* DNA gyrase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:118–125.
130. Guardabassi, L., L. Dijkshoorn, J. M. Collard, J. E. Olsen, and A. Dalsgaard. 2000. Distribution and in-vitro transfer of tetracycline resistance determinants in clinical and aquatic *Acinetobacter* strains. *J. Med. Microbiol.* 49:929–936.
131. Hujer, K. M., N. S. Hamza, A. M. Hujer, F. Perez, M. S. Helfand, C. R. Bethel, J. M. Thomson, V. E. Anderson, M. Barlow, L. B. Rice, F. C. Tenover, and R. A. Bonomo. 2005. Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7 \_-lactamase: defining a unique family of class C enzymes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:2941–2948.
132. Ribera, A., J. Ruiz, and J. Vila. 2003. Presence of the Tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:2310–2312.
133. Moore, I. F., D. W. Hughes, and G. D. Wright. 2005. Tigecycline is modified by the flavin-dependent monooxygenase TetX. *Biochemistry* 44:11829–11835.
134. Cheng, N. C., P. R. Hsueh, Y. C. Liu, J. M. Shyr, W. K. Huang, L. J. Teng, and C. Y. Liu. 2005. In vitro activities of tigecycline, ertapenem, isepamicin, and other antimicrobial agents against clinically isolated organisms in Taiwan. *Microb. Drug Resist.* 11:330–341.

135. Hoban, D. J., S. K. Bouchillon, B. M. Johnson, J. L. Johnson, and M. J. Dowzicky. 2005. 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.* 52:215–227.
136. Sader, H. S., R. N. Jones, M. J. Dowzicky, and T. R. Fritsche. 2005. Antimicrobial activity of tigecycline tested against nosocomial bacterial pathogens from patients hospitalized in the intensive care unit. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 52:203–208.
137. Sader, H. S., R. N. Jones, M. G. Stilwell, M. J. Dowzicky, and T. R. Fritsche. 2005. Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 52:181–186.
138. Tan, T. Y., and L. S. Ng. 2006. Comparison of three standardized disc susceptibility testing methods for colistin. *J. Antimicrob. Chemother.* 58: 864–867.
139. Waites, K. B., L. B. Duffy, and M. J. Dowzicky. 2006. Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline antimicrobial. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:3479–3484.
140. Lolans, K., T. W. Rice, L. S. Munoz-Price, and J. P. Quinn. 2006. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:2941–2945.
141. Peleg, A. Y., B. A. Potoski, R. Rea, J. Adams, J. Sethi, B. Capitano, S. Husain, E. J. Kwak, S. V. Bhat, and D. L. Paterson. 2007. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J. Antimicrob. Chemother.* 59:128–131.
142. Ruzin, A., D. Keeney, and P. A. Bradford. 2007. AdeABC multidrug efflux pump is associated with decreased susceptibility to tigecycline in *Acinetobacter*

- calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *J. Antimicrob. Chemother.* 59:1001–1004.
143. Gales, A. C., A. O. Reis, and R. N. Jones. 2001. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J. Clin. Microbiol.* 39:183–190.
144. Reis, A. O., D. A. Luz, M. C. Tognim, H. S. Sader, and A. C. Gales. 2003. Polymyxin-resistant *Acinetobacter* spp. isolates: what is next? *Emerg. Infect. Dis.* 9:1025–1027
145. Murray, B. E., and R. C. Moellering, Jr. 1980. Evidence of plasmid-mediated production of aminoglycoside-modifying enzymes not previously described in *Acinetobacter*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17:30–36.
146. Urban, C., N. Mariano, J. J. Rahal, E. Tay, C. Ponio, T. Koprivnjak, and J. Weiss. 2001. Polymyxin B-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolate susceptible to recombinant BPI and cecropin P1. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:994–995
147. Li, J., C. R. Rayner, R. L. Nation, R. J. Owen, D. Spelman, K. E. Tan, and L. Liolios. 2006. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:2946–2950
148. Pournaras, S., A. Ikonomidis, A. Markogiannakis, A. N. Maniatis, and A. Tsakris. 2005. Heteroresistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 55:1055–1056.
149. Ryffel, C., A. Strassle, F. H. Kayser, and B. Berger-Bachi. 1994. Mechanisms of heteroresistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38:724–728.

150. Peterson, A. A., S. W. Fesik, and E. J. McGroarty. 1987. Decreased binding of antibiotics to lipopolysaccharides from polymyxin-resistant strains of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31:230–237.
151. Joly-Guillou, M. L., M. Wolff, R. Farinotti, A. Bryskier, and C. Carbon. 2000. In vivo activity of levofloxacin alone or in combination with imipenem or amikacin in a mouse model of *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 46:827–830.
152. Swenson, J. M., G. E. Killgore, and F. C. Tenover. 2004. Antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter* spp. by NCCLS broth microdilution and disk diffusion methods. *J. Clin. Microbiol.* 42:5102–5108.
153. Gales, A. C., A. O. Reis, and R. N. Jones. 2001. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J. Clin. Microbiol.* 39:183–190.
154. Streit, J. M., R. N. Jones, H. S. Sader, and T. R. Fritsche. 2004. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int. J. Antimicrob. Agents* 24:111–118.
155. Arroyo, L. A., A. Garcia-Curiel, M. E. Pachon-Ibanez, A. C. Llanos, M. Ruiz, J. Pachon, and J. Aznar. 2005. Reliability of the E-test method for detection of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J. Clin. Microbiol.* 43:903–905.
156. Jones, R. N., M. J. Ferraro, L. B. Reller, P. C. Schreckenberger, J. M. Swenson, and H. S. Sader. 2007. Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results for *Acinetobacter* spp. *J. Clin. Microbiol.* 45:227–230.

157. Hawley, J. S., C. K. Murray, M. E. Griffith, M. L. McElmeel, L. C. Fulcher, D. R. Hospenthal, and J. H. Jorgensen. 2007. Susceptibility of *Acinetobacter* strains isolated from deployed U.S. military personnel. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51:376–378.
158. Jung, R., M. Husain, M. K. Choi, and D. N. Fish. 2004. Synergistic activities of moxifloxacin combined with piperacillin-tazobactam or cefepime against *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:1055–1057.
159. Waites, K. B., L. B. Duffy, and M. J. Dowzicky. 2006. Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycylcycline antimicrobial. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:3479–3484.
160. Friedland, I., L. Stinson, M. Ikaiddi, S. Harm, and G. L. Woods. 2003. Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*: results of a multicenter intensive care unit surveillance study, 1995–2000. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 45:245–250.
161. Jones, R. N., H. K. Huynh, D. J. Biedenbach, T. R. Fritsche, and H. S. Sader. 2004. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations. *J. Antimicrob. Chemother.* 54:144–154.
162. Jones, R. N., H. S. Sader, and T. R. Fritsche. 2005. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 52:71–74.
163. Mushtaq, S., Y. Ge, and D. M. Livermore. 2004. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae*

and *Acinetobacter* spp. with characterized  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:1313–1319.

164. Rice, L. B. 2006. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* 43(Suppl. 2):S100–S105.
165. Bonapace, C. R., R. L. White, L. V. Friedrich, and J. A. Bosso. 2000. Evaluation of antibiotic synergy against *Acinetobacter baumannii*: a comparison with Etest, time-kill, and checkerboard methods. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 38:43–50.
166. Appleman, M. D., H. Belzberg, D. M. Citron, P. N. Heseltine, A. E. Yellin, J. Murray, and T. V. Berne. 2000. In vitro activities of nontraditional antimicrobials against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:1035–1040.
167. Savov, E., D. Chankova, R. Vatcheva, and N. Dinev. 2002. In vitro investigation of the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens to ampicillin/sulbactam alone and in combination with amikacin. *Int. J. Antimicrob. Agents* 20:390–392.
168. Brauers, J., U. Frank, M. Kresken, A. C. Rodloff, and H. Seifert. 2005. Activities of various beta-lactams and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strains. *Clin. Microbiol. Infect.* 11:24–30.
169. Higgins, P. G., H. Wisplinghoff, D. Stefanik, and H. Seifert. 2004. In vitro activities of the  $\beta$ -lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with  $\beta$ -lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:1586–1592.

170. Wang, F. D., M. L. Lin, W. S. Lee, and C. Y. Liu. 2004. In vitro activities of beta-lactam antibiotics alone and in combination with sulbactam against Gram-negative bacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents* 23:590–595.
171. Chang, S. C., Y. C. Chen, K. T. Luh, and W. C. Hsieh. 1995. In vitro activities of antimicrobial agents, alone and in combination, against *Acinetobacter baumannii* isolated from blood. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 23:105–110.
172. Jung, R., M. Husain, M. K. Choi, and D. N. Fish. 2004. Synergistic activities of moxifloxacin combined with piperacillin-tazobactam or cefepime against *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:1055–1057.
173. Giamarellos-Bourboulis, E. J., E. Xirouchaki, and H. Giamarellou. 2001. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 40:117–120.
174. Timurkaynak, F., F. Can, O. K. Azap, M. Demirbilek, H. Arslan, and S. O. Karaman. 2006. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *Int. J. Antimicrob. Agents* 27:224–228.
175. Yoon, J., C. Urban, C. Terzian, N. Mariano, and J. J. Rahal. 2004. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48:753–757.
176. Wareham, D. W., and D. C. Bean. 2006. In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 5:10.

177. Sader, H. S., and R. N. Jones. 2005. Comprehensive in vitro evaluation of ceftazidime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Int. J. Antimicrob. Agents 25:380–384.
178. Sader, H. S., P. R. Rhomberg, and R. N. Jones. 2005. In vitro activity of beta-lactam antimicrobial agents in combination with aztreonam tested against metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. J. Chemother. 17:622–627.
179. Scheetz, M. H., C. Qi, J. R. Warren, M. J. R. Postelnick, T. Zembower, A. Obias, and G. A. Noskin. 2007. In vitro activities of various antimicrobials alone and in combination with tigecycline against carbapenem-intermediate or -resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob. Agents Chemother. 51: 1621–1626.
180. Savov, E., D. Chankova, R. Vatcheva, and N. Dinev. 2002. In vitro investigation of the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens to ampicillin/sulbactam alone and in combination with amikacin. Int. J. Antimicrob. Agents 20:390–392.
181. Joly-Guillou, M. L., M. Wolff, R. Farinotti, A. Bryskier, and C. Carbon. 2000. In vivo activity of levofloxacin alone or in combination with imipenem or amikacin in a mouse model of *Acinetobacter baumannii* pneumonia. J. Antimicrob. Chemother. 46:827–830.
182. Rodriguez-Hernandez, M. J., J. Pachon, C. Pichardo, L. Cuberos, J. Ibanez-Martinez, A. Garcia-Curiel, F. J. Caballero, I. Moreno, and M. E. Jimenez-Mejias. 2000. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. J. Antimicrob. Chemother. 45:493–501.

183. Montero, A., J. Ariza, X. Corbella, A. Domenech, C. Cabellos, J. Ayats, F. Tubau, C. Borraz, and F. Gudiol. 2004. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J. Antimicrob. Chemother.* 54:1085–1091.
184. Wolff, M., M. L. Joly-Guillou, R. Farinotti, and C. Carbon. 1999. In vivo efficacies of combinations of  $\beta$ -lactams,  $\beta$ -lactamase inhibitors, and rifampin against *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:1406–1411.
185. Ko, W. C., H. C. Lee, S. R. Chiang, J. J. Yan, J. J. Wu, C. L. Lu, and Y. C. Chuang. 2004. In vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *J. Antimicrob. Chemother.* 53:393–395.
186. Pachon-Ibanez, M. E., F. Fernandez-Cuenca, F. Docobo-Perez, J. Pachon, and A. Pascual. 2006. Prevention of rifampicin resistance in *Acinetobacter baumannii* in an experimental pneumonia murine model, using rifampicin associated with imipenem or sulbactam. *J. Antimicrob. Chemother.* 58:689–692.
187. Montero, A., J. Ariza, X. Corbella, A. Domenech, C. Cabellos, J. Ayats, F. Tubau, C. Ardanuy, and F. Gudiol. 2002. Efficacy of colistin versus  $\beta$ -lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1946–1952.
188. Rodriguez-Hernandez, M. J., J. Pachon, C. Pichardo, L. Cuberos, J. Ibanez-Martinez, A. Garcia-Curiel, F. J. Caballero, I. Moreno, and M. E. Jimenez-Mejias. 2000. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 45:493–501.

189. Rahal, J. J. 2006. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. Clin. Infect. Dis. 43(Suppl. 2):S95–S99.
190. Wood, G. C., S. D. Hanes, M. A. Croce, T. C. Fabian, and B. A. Boucher 2002. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. Clin. Infect. Dis. 34:1425–1430.
191. Choi, J. Y., C. O. Kim, Y. S. Park, H. J. Yoon, S. Y. Shin, Y. K. Kim, M. S. Kim, Y. A. Kim, Y. G. Song, D. Yong, K. Lee, and J. M. Kim. 2006. Comparison of efficacy of cefoperazone/sulbactam and imipenem/cilastatin for treatment of *Acinetobacter* bacteremia. Yonsei Med. J. 47:63–69.
192. Jellison, T. K., P. S. McKinnon, and M. J. Rybak. 2001. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. Pharmacotherapy 21:142–148.
193. Levin, A. S., C. E. Levy, A. E. Manrique, E. A. Medeiros, and S. F. Costa. 2003. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. Int. J. Antimicrob. Agents 21:58–62.
194. Smolyakov, R., A. Borer, K. Riesenbergs, F. Schlaeffer, M. Alkan, A. Porath, D. Rimar, Y. Almog, and J. Gilad. 2003. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. J. Hosp. Infect. 54:32–38.
195. Kasiakou, S. K., A. Michalopoulos, E. S. Soteriades, G. Samonis, G. J. Sermaides, and M. E. Falagas. 2005. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gramnegative bacteria in patients without cystic fibrosis. Antimicrob. Agents Chemother. 49:3136–3146.
196. Sobieszczyk, M. E., E. Y. Furuya, C. M. Hay, P. Pancholi, P. Della-Latta, S. M. Hammer, and C. J. Kubin. 2004. Combination therapy with polymyxin B for the

- treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 54:566–569.
197. Motaouakkil, S., B. Charra, A. Hachimi, H. Nejmi, A. Benslama, N. Elmdaghri, H. Belabbes, and M. Benbachir. 2006. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Infect.* 53:274–278
198. Petrosillo, N., P. Chinello, M. F. Proietti, L. Cecchini, M. Masala, C. Franchi, M. Venditti, S. Esposito, and E. Nicastri. 2005. Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: clinical outcome and adverse events. *Clin. Microbiol. Infect.* 11:682–683
199. Saballs, M., M. Pujol, F. Tubau, C. Pena, A. Montero, M. A. Dominguez, F. Gudiol, and J. Ariza. 2006. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 58:697–700.
200. Reina, R., E. Estenssoro, G. Saenz, H. S. Canales, R. Gonzalvo, G. Vidal, G. Martins, A. Das Neves, O. Santander, and C. Ramos. 2005. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 31:1058–1065.
201. Kasiakou, S. K., A. Michalopoulos, E. S. Soteriades, G. Samonis, G. J. Sermaides, and M. E. Falagas. 2005. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant gramnegative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:3136–3146.
202. Katragkou, A., and E. Roilides. 2005. Successful treatment of multidrugresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J. Clin. Microbiol.* 43:4916–4917.

203. Levin, A. S., A. A. Barone, J. Penco, M. V. Santos, I. S. Marinho, E. A. Arruda, E. I. Manrique, and S. F. Costa. 1999. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin. Infect. Dis.* 28:1008– 1011.
204. Michalopoulos, A., S. K. Kasiakou, E. S. Rosmarakis, and M. E. Falagas. 2005. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand. J. Infect. Dis.* 37: 142–145.
205. Kwa, A. L., C. Loh, J. G. Low, A. Kurup, and V. H. Tam. 2005. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* 41:754– 757.
206. Linden, P. K., and D. L. Paterson. 2006. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 43(Suppl.2):S89– S94.
207. Falagas, M. E., K. N. Fragoulis, S. K. Kasiakou, G. J. Sermaidis, and A. Michalopoulos. 2005. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int. J. Antimicrob. Agents* 26:504–507.
208. Falagas, M. E., and S. K. Kasiakou. 2006. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit. Care* 10:R27.
209. Falagas, M. E., M. Rizos, I. A. Bliziotis, K. Rellos, S. K. Kasiakou, and A. Michalopoulos. 2005. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect. Dis.* 5:1.
210. Wood, G. C., S. D. Hanes, B. A. Boucher, M. A. Croce, and T. C. Fabian. 2003. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 29:2072–2076.
211. Livermore, D. M. 2005. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J. Antimicrob. Chemother.* 56:611–614.

212. Taccone, F. S., H. Rodriguez-Villalobos, D. De Backer, V. De Moor, J. Deviere, J. L. Vincent, and F. Jacobs. 2006. Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 25:257–260.
213. Peleg, A. Y., B. A. Potoski, R. Rea, J. Adams, J. Sethi, B. Capitano, S. Husain, E. J. Kwak, S. V. Bhat, and D. L. Paterson. 2007. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. J. Antimicrob. Chemother. 59:128–131.
214. Young KY, Lee J, Seong YR, Hyung H, et al. Clinical significance of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from central venous catheter tip cultures in patients without concomitant bacteraemia. Scan J of Inf Dis 2013, 45: 900-906.
215. Y Fukuda et al. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among cancer patients. Am J Infect Control 2013, 41, 1249-1252.
216. Talavera JO, Rivas R. IV. Pertinencia de la prueba estadística. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013; 51 (supl): S10-S15.

