



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital General de México, O.D.

Acinetobacter baumannii, un patógeno emergente:
Estudio Prospectivo en una Unidad de Terapia Intensiva Respiratoria

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. EDUARDO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ

Tutor de Tesis: Dr. Luis David Sánchez Velázquez
Profesor titular: Dr. Antonio González Chávez

México, D.F., Julio 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

T E S I S

Acinetobacter baumannii, un patógeno emergente:
Estudio Prospectivo en una Unidad de Terapia Intensiva Respiratoria

Dr. Eduardo Martínez Hernández
Residente de Cuarto Año
Medicina Interna
Hospital General de México

Dr. Antonio González Chávez
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital General de México, O.D.
Titular del Curso Universitario de
Medicina Interna, Hospital General de México

Dr. Luis David Sánchez Velázquez
Médico Adscrito a la Unidad de
Cuidados Intensivos, Oncología
Hospital General de México, O.D.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su amor y apoyo incondicionales

Al Dr. Jorge Lozano y a la Dra. Ma. De la Luz Castillo, quienes fueron los pilares de mi formación como Médico

A los Dres. Luis David Sánchez Velázquez y Martín de Jesús Sánchez Zúñiga, quienes, durante mi residencia forjaron mi carácter, inculcaron hábitos, me mostraron el camino del ser, el deber ser, la ciencia, el arte, pero sobre todo, que el límite es el cielo

Al Dr. Antonio González Chávez, por depositar en mi su confianza, apostar por las nuevas generaciones y permitirnos retornar poco a poco al lugar que nos corresponde

“Creo firmemente que el mejor momento de todo hombre y el mayor cumplimiento hacia todo lo que ama, es el momento en que ha vertido su corazón en una noble causa y yace exhausto en el campo de batalla... Victorioso”

Vince Lombardi

“Ganar es un hábito, desafortunadamente, también lo es el perder”

Vince Lombardi

ÍNDICE

Información general del protocolo.....	5
Resumen.....	6
Desarrollo del proyecto.....	8
Objetivo.....	10
Material y métodos.....	10
Diseño y sitio.....	10
Sujetos, período, variables y procedimiento.....	10
Análisis estadístico.....	10
Resultados del total de la muestra.....	11
Resultados en aislamientos de <i>A. baumannii</i>	12
Discusión.....	15
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18

TABLAS

Tabla 1 (Sitios de aislamiento de <i>A. baumannii</i> /haemolyticus).....	14
Tabla 2 (Sensibilidad y resistencia de los aislamientos).....	14

***Acinetobacter baumannii*, un patógeno emergente: Estudio prospectivo
en una unidad de terapia intensiva respiratoria**

Hospital General de México, O.D., “Dr. Eduardo Liceaga”

Servicio de Medicina Interna

Unidad de Terapia Intensiva Respiratoria

Financiamiento: Ninguno

Investigadores:

- Luis David Sánchez Velázquez
Médico Especialista en Medicina Interna y Medicina Crítica
Doctor en Ciencias Médicas
Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva de Oncología, fines de semana y días festivos, Hospital General de México, O.D.
RFC:
E-mail: ludasave1962@gmail.com
Tel: 5514519758
- Eduardo Martínez Hernández
Médico Residente de cuarto año, especialidad de Medicina Interna, Hospital General de México, O.D.
RFC: MAHE8605102KI
E-mail: radiusupernova2@hotmail.com
Tel: 5555043226

Jefe del servicio de Medicina Interna: Antonio González Chávez

Inicio protocolo: Julio 2013

Terminación protocolo: Noviembre 2013

Resumen:

Planteamiento del problema:

Antecedentes. *A. baumannii* es un patógeno causal de infección asociada a cuidados de la salud, cuya presencia tiene un importante impacto pronóstico en el paciente en estado crítico.

Objetivo. Describir la incidencia de infección por *A. baumannii* en la unidad de terapia intensiva, sus características demográficas, sitios de infección y perfil de farmacorresistencia.

Material y método. Se realizó una cohorte prospectiva de 453 pacientes que ingresaron a la UTI Respiratoria, se incluyeron 446 casos, 235 fueron del sexo masculino (52.7%). La edad media fue de 47.9 ± 16.7 años.

Resultados. Hubieron 151 aislamientos de *A. baumannii/haemolyticus* en 85 pacientes (19.1%). La edad media fue de 50.6 ± 17.0 años (20-85 años). Las principales comorbilidades previas a la hospitalización fueron diabetes 25 casos (29.4%) e hipertensión arterial 22 (25.9%). Los principales motivos de ingreso fueron choque séptico en 39 (45.9%), insuficiencia respiratoria aguda 16 (18.8%) y coma 10 (11.8%). La mortalidad predicha por SAPS 3 fue 48.3%. La mortalidad observada al egreso del hospital fue 61.2%. La mortalidad atribuible fue del 12.9%. Los sitios donde más frecuentemente se aisló al *A. baumannii* fueron vía aérea, sangre y herida quirúrgica. Las cepas que se aislaron fueron multidrogorresistentes, salvo para tigeciclina, para la cual había 100% de susceptibilidad.

Conclusiones. El aislamiento de *A. baumannii* correlaciona directamente con la gravedad del paciente y mortalidad. Además, en su presencia, existe una implicación importante en el costo derivado en la atención a la salud.

Palabras clave. *Acinetobacter baumannii*. Mortalidad. Tigeciclina.

Abstract

Background. *A. baumannii* is a causative pathogen of health care associated infection, whose presence has a significant impact on patient prognosis in critical care setting.

Objective. Describe the incidence of infection by *A. baumannii* in the intensive care unit, demographics, sites of infection and drug resistance profile.

Materials and methods. A prospective cohort of 453 patients admitted to the Respiratory ICU was performed, 446 cases were included, 235 were male (52.7%). The mean age was 47.9 ± 16.7 years.

Results. There were 151 isolates of *A. baumannii / haemolyticus* in 85 patients (19.1%). The mean age was 50.6 ± 17.0 years (20-85 years). The main pre-hospital comorbidities were diabetes 25 cases (29.4%) and hypertension 22 (25.9%). The main reasons for admission were septic shock in 39 (45.9%), acute respiratory failure, 16 (18.8%) and coma 10 (11.8%). The mortality predicted by SAPS 3 was 48.3%. The observed mortality to hospital discharge was 61.2%. The attributable mortality was 12.9%. The sites most frequently isolated *A. baumannii* were to airway, bloodstream and

surgical wound. The isolated strains were multidrug resistant except for tigecycline, for which it had 100% susceptibility.

Conclusions. The isolation of *A. baumannii* correlates directly with the severity of illness and mortality. Moreover, in his presence, there is an important implication on the cost incurred in health care.

Keywords . Acinetobacter baumannii . Mortality . Tigecycline .

Desarrollo del Proyecto

Antecedentes:

Acinetobacter baumannii es un cocobacilo gram-negativo cuyo género fue descrito por Baumann en 1968, siendo en 1986, que se caracterizó a la mayoría de genoespecies de *Acinetobacter*⁽¹⁻⁴⁾. El desarrollo en cultivo no es difícil, sus requerimientos nutricionales son simples, lo que se traduce en la facilidad de crecimiento en medios inertes⁽⁵⁻⁷⁾.

A. baumannii posee diversos mecanismos de resistencia, entre los que se cuentan la adquisición de plásmidos, proteínas de membrana externa proapoptóticas, como OmpA, que interviene en la formación de biopelícula⁽⁸⁻¹¹⁾. Destacando también, la resistencia inducida por exposición a antimicrobianos, sobre todo carbapenémicos⁽¹²⁾.

Se denominan *A. baumannii* multidrogorresistentes (MDR) a las cepas que presentan resistencia a más de dos clases de antibióticos que incluyan cefalosporinas anti-pseudomónicas, carbapenémicos, fluoroquinolonas o aminoglucósidos. La denominación pandrogorresistente (PDR) alude a las cepas resistentes a todas las clases de antimicrobianos, incluyendo polimixinas^(1,11,13). Este género, fue abandonado en las décadas de 1960-1970 por nefro- y neurotoxicidad, pero ha emergido como opción para el tratamiento de cepas MDR, actuando como detergente que rompe la membrana celular y constituye actualmente, junto con la tigeciclina, una de las últimas líneas de tratamiento frente a este patógeno^(14,15).

La epidemiología de *A. baumannii* es compleja, siendo mucho más prevalente en pacientes en unidades de terapia intensiva (UTI) que en los de estancia habitual^(9,16,17). Existen diversos factores de riesgo, tales como la estancia en UTI, edad avanzada, inmunosupresión, quemaduras, procedimientos invasivos, intubación orotraqueal con

ventilación mecánica (VM), cirugía reciente y tratamiento antimicrobiano previo^(1,5,8,9).

Como predictores de mal pronóstico, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y tratamiento antimicrobiano inadecuado⁽¹⁸⁾.

Es importante también la potencial contaminación de objetos próximos al paciente por diseminación de secreciones expulsadas al abrir el circuito respiratorio del ventilador o por el contacto de manos con sitios contaminados. La colonización bacteriana en las manos, ocurre en Tres a 30% de los profesionales de la salud, en 7.5% de los cuales, se ha aislado *A. baumannii*^(5,19).

Con mayor frecuencia, *A. baumannii* es causal de neumonía asociada al ventilador (NAV), infecciones de piel y tejidos blandos, urosepsis, meningitis secundaria y bacteremia⁽²⁰⁾.

Internacionalmente, se cuenta con los reportes MYSTIC (2000-2008) que contabilizó susceptibilidad de *Acinetobacter spp.* a meropenem en 76% y a imipenem en 75% en 2004, la cual fue de 45.7% y 52% en 2008, respectivamente^(21,22). EPIC-II (2007) que incluyó 1,261 UTI en 75 países, reportó al *A. baumannii* como el quinto patógeno más comúnmente aislado en UTI, con incidencia de 3.7% en Norteamérica, siendo directamente proporcional a los días de estancia⁽²³⁾. SENTRY: En el periodo 2001-2004, reportó resistencia de 26% a imipenem y en el brazo latinoamericano 14%, pero, en el periodo 2008-2010, ya se reporta para Latinoamérica, resistencia de 67.8% para imipenem. En México, 98.2% de las cepas reportadas, son susceptibles a colistina^(24,25).

En México, se cuenta con un estudio reciente de susceptibilidad a antimicrobianos en el cual se incluyeron 50 cepas de *A. baumannii*. El 100% de cepas aisladas, fue MDR. La resistencia a imipenem fue de 20%, meropenem 22%, amikacina 38%, gentamicina 28%, siendo tigeciclina, el único antimicrobiano que mostró sensibilidad de 100%⁽²⁶⁾.

Objetivo:

El objetivo de nuestro estudio es describir la frecuencia, características demográficas, mortalidad atribuible a la infección por *A. baumannii*, así como frecuencia de sitios de aislamiento en cultivos y perfil de farmacorresistencia del agente en cuestión, presentados en la UTI del servicio de neumología del Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Estudio prospectivo, observacional, longitudinal de cohorte.

Sitio. Unidad de terapia intensiva de neumología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D.

Sujetos. Pacientes de 16 años o mayores, cualquier género.

Periodo. Durante 18 meses, enero 2012 a junio 2013.

Variables. Demográficas (género, edad, área de procedencia, estancia en la UTI y hospitalaria, motivo de egreso de la UTI y del hospital), clínicas (diagnóstico, gravedad de la enfermedad, fallas orgánicas), paraclínicas (cultivos y antibiogramas), uso de accesos invasivos (sonda vesical, catéter venoso central, cánula endotraqueal, traqueostomía y gastrostomía) y uso de recursos (VM, nutrición enteral, nutrición parenteral, hemodiálisis, endoscopia, fibrobroncoscopia, hemoderivados, fármacos en infusión continua y antibióticos).

Procedimiento. Captura de información desde el momento de ingreso a la UTI hasta el egreso hospitalario.

Análisis estadístico. Estadística descriptiva (Frecuencias, proporciones, medias aritméticas, desviaciones estándar).

Ética. Los Comités de Investigación y Ética del Hospital estuvieron enterados del protocolo y no consideró necesaria la autorización escrita expresa por ser un estudio en el que no se realizó intervención médica ni se obtuvieron muestras biológicas extraordinarias para análisis, fuera de las usuales de la práctica clínica habitual. La confidencialidad de los pacientes que formaron parte del estudio fue garantizada mediante la adjudicación a cada paciente de un código constituido por 3 dígitos que correspondieron al número progresivo de ingreso a la unidad. La hoja de recolección de la información permaneció custodiada por los responsables del estudio.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron a la UTI 453 pacientes. Se eliminaron 7 casos por información incompleta. De los 446 casos analizados, 235 fueron del sexo masculino (52.7%). La edad media fue de 47.9 ± 16.7 años (16-90 años). La procedencia fue de hospitalización 198 casos (44.4%), quirófano 157 (35.2%) y urgencias 91 (20.4%). De los pacientes quirúrgicos, 97 (61.8%) sufrieron cirugía electiva. La calificación SAPS III fue de 54.3 ± 17.5 puntos (16-114). La mortalidad predicha por el SAPS III fue del 37.9%. La estancia media en la UTI fue de 8.3 ± 9.8 días (1-93 días). La estancia media hospitalaria fue de 21.9 ± 18.6 días (1-144 días). La mortalidad al egreso de la UTI y hospitalario fue del 39.7% y 47.5%. 43 pacientes (9.6%) murieron a menos de 24 horas de estancia en la UTI. El 56.5% de la población ameritó VM. La mortalidad atribuible fue de 12.9%.

Infección por *A. baumannii*.

Hubieron 151 aislamientos de *A. baumannii/haemolyticus* en 85 pacientes (19.1%). En la Tabla 7 se aprecian los sitios de aislamiento. De ellos, 44 casos (51.8%) fueron hombres. La edad media fue de 50.6 ± 17.0 años (20-85 años). La procedencia fue predominantemente de hospitalización, 38 casos (44.7%), urgencias 27 (31.8%) y quirófano 20 (23.5%). De los pacientes procedentes de cirugía, 15 (75.0%) fueron de urgencia. Las principales comorbilidades previas a la hospitalización fueron diabetes 25 casos (29.4%), hipertensión arterial sistémica 22 (25.9%), alcoholismo 12 (14.1%), insuficiencia respiratoria crónica 11 (12.9%) e inmunosupresión 9 (10.6%). Al ingreso a la UTI, 62 casos (72.9%) y 13 (15.3%), tenían infecciones respiratoria y nosocomial, respectivamente.

Los principales motivos de ingreso fueron choque séptico en 39 (45.9%), insuficiencia respiratoria aguda 16 (18.8%) y coma 10 (11.8%). La calificación media de SAPS 3 es 60.8 ± 14.6 y la mortalidad predicha 48.3%. La mortalidad observada al egreso de la UTI y del hospital fueron de 51.8% y 61.2%, respectivamente. La razón de mortalidad predicha es de 1.27.

Respecto al empleo de accesos invasivos, la mayoría de los pacientes, 83 (97.6%) requirieron sonda vesical y cateter venoso central. La cánula endotraqueal se empleó en 77 pacientes (90.6%) y la traqueostomía fue requerida en 20 (23.5%).

Con relación al apoyo vital, la VM se empleó en 77 casos (90.6%), la nutrición enteral en 76 (89.4%), paquete globular en 40 (47.1%), plasma fresco congelado en 12 (14.1%), la nutrición parenteral total en 9 (10.6%), la ventilación mecánica no invasiva en 7 (8.2%), hemodiálisis en 6 (7.1%), albúmina 6 (7.1%) y plaquetas 2 (2.4%).

Requirieron cirugías menores realizadas en la UTI 25 (29.4%), cirugías fuera de la UTI 11 (12.9%), fibrobroncoscopia 9 pacientes (10.6%) y endoscopia digestiva 3 (3.5%).

Las fallas orgánicas se encontraron con la siguiente frecuencia: respiratoria 75 casos (88.2%), cardiovascular 46 (54.1%), renal 18 (21.2%), neurológica 13 (15.3%), hematológica 12 (14.1%) y hepática 6 (7.1%). El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) se presentó al ingreso en 47 pacientes (55.3%) y lo desarrollaron 46 (54.1%) durante su estancia en la UTI. La duración mediana del SDOM fue de 5 días.

Las calificaciones de la escala Bruselas modificada, la escala de evaluación de las fallas orgánicas, de los días 1 a 3 fueron 6.2 ± 3.5 , 6.4 ± 3.3 y 5.9 ± 3.3 , respectivamente.

Las comorbilidades desarrolladas durante la estancia en la UTI fueron sepsis en 57 (67.1%), choque en 53 (62.4%), lesión renal aguda en 33 (38.8%), delirio en 30 (35.3%), sangrado de tubo digestivo alto en 13 (15.3%), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en 8 (9.4%) y coma en 2 (2.4%).

Con respecto al uso de medicamentos, 84 pacientes (98.8%) recibieron antibióticos, 83 (97.6%) recibieron fármacos intravenosos y hemocomponentes 42 (49.4%).

Las estancias medias en la UTI y en el hospital fueron de 18.4 ± 14.9 y 30.2 ± 22.4 días, respectivamente.

La calificación media de NEMS, escala que evalúa el consumo de recursos, fue de 28.4 ± 5.0 puntos.

Los sitios de aislamiento y reportes de antibiograma se muestran en las Tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1. Sitios de aislamiento de *A. baumannii/haemolyticus*

SITIO	<i>A. baumannii/haemolyticus</i> N (%)
Vía aérea	101 (66.9)
Sangre	20 (13.2)
Herida	18 (11.9)
Líquido pleural	6 (4.0)
Punta de catéter	4 (2.6)
Otros	2 (1.3)
Total	151 (100.0)

Tabla 2. Sensibilidad y resistencia de los aislamientos

ANTIBIÓTICO	SENSIBLE N (%)	INTERMEDIO N (%)	RESISTENCIA N (%)
Amikacina	7 (5.5)	109 (85.8)	11 (8.7)
Ampicilina/Sulbactam	21 (13.9)	83 (55)	47 (31.1)
Ampicilina			25 (100)
Aztreonam		4 (19)	17 (81.0)
Cefazolina			25 (100)
Cefepima	8 (5.3)	2 (1.3)	141 (93.4)
Cefotaxima	10 (7.9)	2 (1.3)	115 (90.6)
Cefoxitina			5 (100)
Ceftazidima	7 (5.3)	1 (0.8)	124 (93.9)
Ceftriaxona	1 (0.7)	7 (4.6)	143 (94.7)
Ciprofloxacina	6 (4)	2 (1.3)	142 (94.7)
Gentamicina	40 (26.5)	18 (11.9)	93 (61.6)
Imipenem	6 (24)	4 (16)	15 (60)
Levofloxacina	3 (2.4)	2 (1.6)	121 (96)
Meropenem	6 (4.8)	2 (1.6)	118 (93.7)
Moxifloxacino	5 (20.8)	7 (29.2)	12 (50)
Piperacilina/Tazobactam	5 (20)		20 (80)
Ticarcilina/Clavulanato	1 (1.7)	1 (1.7)	58 (96.7)
Tobramicina	32 (21.3)	7 (4.7)	111 (74)
TMP/SMZ	8 (5.3)		142 (94.7)
Tigeciclina	23 (100)		

DISCUSION

El concepto de infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) es relativamente reciente e implica la presencia de infección en pacientes que presentan al menos una característica dentro de las que incluyen: Ser residente de asilo, tratamiento con medicamento intravenoso en a domicilio, o centro de cuidado especializado; el haber acudido a un hospital o clínica de hemodiálisis en los últimos 30 días o, admisión hospitalaria por 2 o más días en los últimos 90 días. Este concepto es útil por el pronóstico que confiere y el costo asociado en la atención de los pacientes portadores (27-28).

El problema que *A. baumannii* representa, es el perfil de farmacorresistencia en los ámbitos intra y extrahospitalario, por ser causal de infección grave, mostrando una clara tendencia a nivel mundial hacia la pandrogorresistencia^(17,20-24). De aquí la importancia de elegir adecuadamente el tratamiento al enfrentarse a IACS, ya que, un adecuado manejo, devendrá en la resolución de cuadros que de otra forma resultarán en ingreso a UTI con el riesgo implícito de contraer infección por *A. baumannii*⁽²¹⁾.

El perfil de resistencia que se encontró en nuestro estudio, fue concordante con la ya mencionada tendencia global y nacional⁽²⁰⁻²⁴⁾. Las cepas aisladas, son MDR por definición, la sensibilidad fue de menor a 26.5% para todos los géneros de antimicrobianos, salvo tigeciclina, para la cual hay 100% de susceptibilidad. La prueba de susceptibilidad a polimixinas no se realiza de forma rutinaria en este hospital. No se observó pandrogorresistencia en nuestro estudio, en parte por el uso juicioso de antibióticos de amplio espectro que se tiene en nuestra institución.

Pocos estudios han valorado la mortalidad atribuible de infección por *A. baumannii*, y el porcentaje es variable, siendo estadísticamente significativo en un estudio incluido en una revisión sistemática⁽²⁹⁾, este reportó mortalidad atribuible de 7.8% a 23%, la cual, en pacientes hospitalizados en UTI, fue de 10 a 43%⁽²⁹⁾. En el análisis de esta revisión, se resalta la contribución de este patógeno a la morbimortalidad del paciente en estado crítico. Coincidente con nuestros hallazgos, en la mayoría de estudios, la infección por *A. baumannii* es tanto un marcador de enfermedad grave subyacente, como predictor independiente de mortalidad^(23, 29-31). Este trabajo, es el primero respecto al tema realizado en nuestro hospital y constituye un importante auxiliar porque ilustra con precisión, los factores de riesgo, tipo de población e información microbiológica específicamente para *A. baumannii*.

Dentro de las limitaciones, nuestro estudio se efectuó en una UTI respiratoria, la cual, a pesar de ser una UTI mixta, predominantemente se manejan pacientes con padecimientos de índole médica y, sobre todo, enfermedades del aparato respiratorio, además de ser un solo centro hospitalario. La muestra de población fue heterogénea.

CONCLUSIONES

El aislamiento de *A. baumannii* se relaciona directamente con la gravedad del paciente reflejado en mayor puntaje en las escalas de mortalidad predicha SAPS III, SOFA, Bruselas e incidencia de SDOM y, como es de esperarse, en mayor morbi-mortalidad que en el resto de pacientes en UTI. Dentro de los factores de riesgo, se cuentan diabetes mellitus, hipertensión arterial y más importantemente, el uso de ventilación mecánica invasiva como los principales. Por otra parte, la implicación en cuanto a consumo de recursos es importante, ya que en considerable proporción, cursaron mayor estancia hospitalaria que el promedio, esto con impacto económico y requerimiento asistencial importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:939-49.
2. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008;358:1271-9.
3. Howard A, O'Donoghue M, Freeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*. An emerging opportunistic pathogen. *Virulence* 2012;3:243-8.
4. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009;73:355-63.
5. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008;8:751-8.
6. Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:11-7.
7. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:332-7.
8. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:106-15.
9. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006;42:692-7.
10. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:219-26.
11. Orozco-Rico M. *Acinetobacter baumannii* multidrogo-resistente y pandrogo-resistente: perspectiva, mecanismos de resistencia y tratamiento. *Rev Med MD*

2011;3:44-8.

12. Kuo HY, Chang KC, Kuo JW, Yueh HW, Liou ML. Imipenem: a potent inducer of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:33-8.

13. Arvaniti K, Lathyris D, Ruimy R, Haidich AB, Koulourida V, Nikolaidis P, et al. The importance of colonisation pressure in multiresistant *Acinetobacter baumannii* acquisition in a Greek intensive care unit. *Critical Care* 2012;16:1-10.

14. Rodriguez CH, De Ambrosio A, Bajuk M. *In vitro* antimicrobials activity against endemic *Acinetobacter baumannii* multiresistant clones. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:164–

15. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemoter* 2012;67:1607-12.

16. Maragakis LL, Trish MP. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008;46:1254-63.

17. Munoz-Price LS, Arheart K, Nordmann P, Boulanger AE, Cleary T, Alvarez R, et.al. Eighteen years of experience with *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital. *Crit Care Med* 2013;41:1-9.

18. Prata-Rocha ML, Gontijo-Filho PP, de Melo GB. Factors influencing survival in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Braz J Infect Dis* 2012;16:237-41.

19. Cristina ML, Spagnolo AM, Cenderello N, Fabbri P, Sartini M, Ottria G, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak: an investigation of the possible routes of transmission. *Public Health* 2013;127:386-91.

20. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.

Nosocomial bloodstream infections in US Hospitals: Analysis of 24179 cases from a prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.

21. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative antimicrobial potency of meropenem tested against Gram-negative bacilli: report from the MYSTIC surveillance program in the United States. *J Chemoter* 2004;17:459-69.

22. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the meropenem yearly susceptibility test information collection program: a 10 year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:414-26.

23. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.

24. Tognim MC, Andrade SS, Silbert S, Gales AC, Jones RN, Sader HS. Resistance trends of *Acinetobacter spp.* in Latin America and characterization of international dissemination of multi-drug resistant strains: five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Infect Dis* 2004;8:284-91.

25. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:354-60.

26. Ramírez-Sandoval LP, Moreno-Pérez FJ, Aranza-Aguilar JL, Varela-Ramírez MA, Vélez-Castro G, Salcedo-Romero R, et al. *Acinetobacter baumannii* y resistencia a los antimicrobianos en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. *Rev Enf Infec Ped* 2013;26:300-5.

27. Lujan M, Gallego M, Rello J. Healthcare-associated infections. A useful concept? *Curr Opin Crit Care* 2009;15:419-24.
28. Niederman MS. Hospital acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: Definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis* 2010;51:12-6.
29. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical Care* 2006;10:1-7.
30. Chaari A, Mnif B, Bahloul M, Mahjoubi F, Chtara K, Turki O, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. *Int J Infect Dis* 2013;12:1-4.
31. Lee NY, Chang TS, Wu CJ, Chang CM, Lee HC, Chen PL, et al. Clinical manifestations, antimicrobial therapy, and prognostic factors of monomicrobial *Acinetobacter baumannii* complex bacteremia. *J Infect* 2010;61:219-27.