



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010)[☆]

Felipe Fernández-Cuenca^{a,*}, María Tomás-Carmona^b, Francisco Caballero-Moyano^a, Germán Bou^b, Luis Martínez-Martínez^c, Jordi Vila^d, Jerónimo Pachón^e, José Miguel Cisneros^e, Jesús Rodríguez-Baño^a, Álvaro Pascual^a y grupo del proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010[◇]

^a Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Facultad de Medicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Servicio de Microbiología (NIBIC), Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria, Santander, España

^d Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^e Servicio de Microbiología, Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, CRESIB, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de abril de 2012

Aceptado el 14 de junio de 2012

On-line el 29 de agosto de 2012

Palabras clave:

Acinetobacter baumannii

Sensibilidad antimicrobiana

Estudio nacional multicéntrico 2000-2010

R E S U M E N

Objetivos: Determinar las tasas de resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010) en España y compararlas con las obtenidas en el primer estudio realizado en 2000 (proyecto GEIH-Ab 2000).

Métodos: Se incluyen 446 aislados de *A. baumannii* obtenidos en 43 hospitales españoles entre febrero y marzo de 2010. La identificación de especie se realizó mediante ARDRA y MALDI-TOF. Se evaluaron 18 antimicrobianos mediante microdilución en caldo (normativa del *Clinical and Laboratory Standards Institute* [CLSI]). Se aplicaron los puntos de corte establecidos por el CLSI, excepto para doripenem, rifampicina y sulbactam, en los que se utilizaron los puntos de corte establecidos por la *Société Française de Microbiologie* (SFM), y tigeciclina (puntos de corte establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* [EUCAST]).

Resultados: Los porcentajes de aislados resistentes (se incluyeron también los de sensibilidad intermedia) fueron: > 94% (ceftacídima, piperacilina y ciprofloxacino), 82-86% (carbapenémicos y tetraciclina), 60-70% (tobramicina, sulbactam, gentamicina y doxiciclina), 49% (amicacina), 30% (minociclina, rifampicina), 24% (tigeciclina) y 3% (colistina). Estos aislados fueron, en comparación con los del primer estudio, más resistentes ($p < 0,01$) a ceftacídima (99 vs. 83%), carbapenémicos (82-86 vs. 43-48%), sulbactam (65 vs. 53%) y colistina (3 vs. 0%), pero más sensibles a los aminoglucósidos (particularmente gentamicina: 70 vs. 96% de aislados resistentes), tetraciclina (83 vs. 91%) y rifampicina (30 vs. 51%).

Conclusión: Hay una elevada prevalencia de *A. baumannii* resistente a antimicrobianos, particularmente a los carbapenémicos. Se ha producido un incremento en la resistencia a los carbapenémicos, ceftacídima y sulbactam mientras que para los aminoglucósidos, tetraciclina y rifampicina las resistencias han disminuido. Colistina continúa siendo el antimicrobiano con mayor actividad.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010

A B S T R A C T

Objectives: To determine the prevalence of resistance to antimicrobials in *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) from Spain and to compare it with those obtained in the first national study (GEIH-Ab project 2000).

Keywords:

Acinetobacter baumannii

Antimicrobial susceptibility

[☆] Parte de este estudio se ha presentado en la 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2011, Chicago, EE. UU.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felipefc@us.es (F. Fernández-Cuenca).

[◇] Otros miembros del grupo del proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010 se presentan en el anexo 1 al final del artículo.

Multicenter national study
2000-2010

Methods: A total of 446 isolates of *A. baumannii* obtained from 43 Spanish hospitals during February-March 2010 were studied. Identification of *A. baumannii* was confirmed by ARDRA and MALDI-TOF. Susceptibility to 18 antimicrobial agents was determined by microdilution (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). The CLSI break-points were used, except for doripenem, rifampin, sulbactam (*Société Française de Microbiologie* [SFM] break-points) and tigecycline (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST] break-points for *Enterobacteriaceae*).

Results: The percentage of resistant isolates (intermediate susceptible plus resistant) was: > 94% (ceftazidime, piperacillin and ciprofloxacin), 82-86% (carbapenems, tetracycline), 60-70% (tobramycin, sulbactam, gentamicin, doxycycline), 49% (amikacin), 30% (minocycline, rifampin), 24% (tigecycline), and 3% (colistin). These isolates were, in comparison with those of the first study, more resistant ($P < .01$) to ceftazidime (99% vs 83%), carbapenems (82-86% vs 43-48%), sulbactam (65% vs 53%) and colistin (3% vs 0%), but more susceptible to aminoglycosides (particularly gentamicin: 70% vs 96% of resistant isolates), tetracycline (83% vs 91%) and rifampicin (30% vs 51%).

Conclusion: There is a high prevalence of *A. baumannii* resistant to antimicrobials, particularly to carbapenems. The resistance to carbapenems, ceftazidime and sulbactam was significantly higher than that observed for isolates from the GEIH-Ab project 2000. The resistance to aminoglycosides, tetracycline and rifampin, however, was significantly decreased.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) es una bacteria que se ha adaptado eficazmente al ambiente hospitalario¹. A pesar de considerarse un microorganismo poco virulento² es capaz de producir infecciones en humanos³, particularmente en pacientes que tienen una enfermedad de base grave.

El éxito de *A. baumannii* como patógeno nosocomial se atribuye a su capacidad para persistir en el ambiente hospitalario durante largos períodos de tiempo (persistencia), probablemente asociado con la producción de biofilme⁴, soportando condiciones adversas de temperatura y humedad, y a la facilidad que tiene para desarrollar resistencia a los antimicrobianos, incluyendo los de amplio espectro, como los carbapenémicos, colistina y tigeciclina^{5,6}. Estas 2 características contribuyen a que los brotes nosocomiales causados por *A. baumannii* sean muy difíciles de controlar^{7,8} y a que las opciones terapéuticas para tratar las infecciones que causan sean escasas o nulas^{6,9}.

A nivel global o mundial se está produciendo un aumento preocupante en la resistencia de *A. baumannii* a los antimicrobianos¹⁰⁻¹⁴. Desde un punto de vista más local las tasas de resistencia, sobre todo a carbapenémicos, son muy variables, dependiendo del área geográfica^{5,10-14}. En algunos países europeos y del continente asiático la situación actual es alarmante debido a la circulación de clones de *A. baumannii* panresistente o extremadamente resistente que producen infecciones para las que no hay opciones o alternativas terapéuticas eficaces^{15,16}. Después de realizarse el primer estudio nacional multicéntrico en España (GEIH-Ab 2000)¹⁷ para determinar la sensibilidad antimicrobiana en *A. baumannii*, solo se han realizado algunos estudios¹⁸⁻²¹ en los que se ha analizado la actividad antimicrobiana o la situación de la resistencia antimicrobiana desde una perspectiva global.

El objetivo principal de este estudio es determinar la actividad *in vitro* de varios antimicrobianos con utilidad terapéutica frente a aislados clínicos de *A. baumannii* y comparar las tasas de resistencia del año 2010 con las de 2000.

Material y métodos

Aislados y cepas bacterianas

Se estudiaron 456 aislados de *Acinetobacter* spp. obtenidos durante los meses de febrero y marzo de 2010 en 43 hospitales españoles participantes en un estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010).

De cada paciente con sospecha de infección o colonización se seleccionó el primer aislado y, en caso de haber varios aislados, se incluyeron además todos los aislados consecutivos del mismo episodio.

Los aislados se obtuvieron principalmente de muestras respiratorias (44%), exudados de herida (23%), hemocultivos (8%) y de otras muestras (15%) de pacientes con sospecha de infección o colonización por *Acinetobacter* spp.

Los controles usados para determinar la actividad de los antimicrobianos fueron *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *A. baumannii* ATCC 19606 y un aislado de *A. baumannii* panresistente⁸.

Identificación bacteriana

La identificación bacteriana se realizó en cada centro participante usando métodos fenotípicos convencionales: tinción de Gram, sistemas automatizados de identificación y antibiograma, sistema API 20 NE (BioMérieux, Marcy l'Étoile, Francia). La identificación a nivel de genoespecie se realizó mediante ARDRA²² y espectrometría de masas MALDI-TOF (Microflex LT; Bruker Daltonics GmbH, Leipzig, Alemania)²³.

Sensibilidad antimicrobiana

Se evaluaron los siguientes 18 antimicrobianos: gentamicina, tobramicina, ampicacina, netilmicina, ácido clavulánico, piperacilina, ceftacídima, imipenem, colistina, minociclina, tetraciclina y rifampicina (Sigma, Madrid, España), ciprofloxacino (Bayer, Madrid, España), tigeciclina (Wyeth, Madrid, España), meropenem (Aztra Zeneca, Madrid, España), sulbactam y doxiciclina (Pfizer, Madrid, España) y doripenem (Janssen-Cilag, Madrid, España).

La actividad de cada antimicrobiano se determinó mediante microdilución en caldo Mueller-Hinton (Difco, Madrid, España) siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)²⁴. Para cada antimicrobiano se determinó la concentración inhibitoria mínima 50 (CIM-50), la CIM-90 y el porcentaje de aislados sensibles.

La interpretación de los resultados de sensibilidad antimicrobiana se realizó considerando 2 grupos de aislados: sensibles y no sensibles (incluye aislados resistentes y aislados con sensibilidad intermedia). Los puntos de corte (mg/l) usados para diferenciar los aislados sensibles de los no sensibles fueron los especificados por el CLSI²⁴: ≤ 16 (aislados sensibles)/ ≥ 32 (aislados no sensibles) para piperacilina y ampicacina, $\leq 8/\geq 16$ para ceftacídima y netilmicina ($\leq 4/\geq 8$ para imipenem, meropenem, gentamicina,

tobramicina, tetraciclina, doxiciclina y minociclina), $\leq 2/\geq 4$ para colistina y $\leq 1/\geq 2$ para ciprofloxacino. Para rifampicina y sulbactam se aplicaron los puntos de corte establecidos por el Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM)²⁵: $\leq 4/> 16$ para rifampicina y ≤ 8 (aislados sensibles) para sulbactam. El CA-SFM no tiene establecido un punto de corte para definir una sensibilidad intermedia ni resistencia a sulbactam, por lo que se adoptó el valor de > 8 para separar los aislados no sensibles a sulbactam.

Para los carbapenémicos y ampicilina se emplearon además los puntos de corte propuestos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)²⁶: ≤ 2 (imipenem y meropenem), ≤ 1 (doripenem) y ≤ 8 (ampicilina). Para tigeciclina se escogieron los puntos de corte establecidos por el EUCAST para enterobacterias (≤ 1 , sensible). Al no haber definidos puntos de corte para actividad disminuida ni para resistencia, se adoptó el valor de > 1 para diferenciar los aislados no sensibles a tigeciclina.

Siguiendo los criterios de resistencia propuestos por Magiorakos et al.²⁷, los aislados se clasificaron en multirresistentes (MDR), extremadamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR). Los inhibidores de la síntesis de folato (trimetoprima/sulfametoxazol) y las combinaciones de penicilinas con actividad antipseudomónicas e inhibidores de betalactamasas (p. ej., piperacilina/tazobactam) no se incluyeron para realizar esta clasificación dado que estos antimicrobianos no se evaluaron en nuestro estudio.

Análisis estadístico

Las diferencias en los porcentajes de aislados sensibles o resistentes se analizaron con el test de la ji al cuadrado o el test exacto de Fisher, según procediese. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

De los 464 aislados incluidos en el estudio, 456 fueron identificados como *Acinetobacter* spp. *A. baumannii* fue la genespecie más frecuente ($n = 446$), seguida de *Acinetobacter pittii* (anteriormente genespecie 3) ($n = 9$) y *Acinetobacter haemolyticus* ($n = 1$).

En el 86% ($n = 37$) de los hospitales participantes se obtuvo al menos un aislado de *A. baumannii*. Como se aprecia en la tabla 1, la distribución de los valores de CIM de los antimicrobianos fue muy variable. Los antimicrobianos que mostraron mayor actividad

fueron colistina, tigeciclina, minociclina (CIM-90 ≤ 8 mg/l) y rifampicina (CIM-50 de 4 mg/l y CIM-90 de 64 mg/l). Los betalactámicos y ciprofloxacino presentaron muy poca actividad (CIM-90 ≥ 64 mg/l). De los carbapenémicos evaluados el que presentó mayor actividad (en términos de CIM-50) fue doripenem. Tigeciclina y minociclina (CIM-90 de 2 y 8 mg/l, respectivamente) fueron más activas que tetraciclina (CIM-90 > 64 mg/l). De los 4 aminoglucósidos evaluados, el más activo fue tobramicina (CIM-50 de 8 mg/l), mientras que el de menor actividad fue netilmicina (32 mg/l).

La mayoría de los aislados de *A. baumannii* presentaron un perfil de sensibilidad a colistina y resistencia a piperacilina, ceftacidima y ciprofloxacino (tabla 1). El 70% de los aislados fueron además sensibles a rifampicina y minociclina. El porcentaje de aislados con sensibilidad a ampicilina fue variable, dependiendo del punto de corte seleccionado (52% de aislados sensibles por el CLSI y 39% de aislados sensibles por la SFM y el EUCAST). El 76% de los aislados fueron sensibles a tigeciclina y el 70% a minociclina.

El 73% de todos los aislados de *A. baumannii* procedían de alguno de los 8 los hospitales participantes que se recogen en la tabla 2. Los hospitales con mayores tasas de resistencia antimicrobiana (tabla 2) fueron el hospital de Valencia, el hospital Marqués de Valdecilla y el hospital de Asturias. Los aislados resistentes a colistina procedían de 3 hospitales. Aunque la mayoría de los aislados del hospital Virgen del Rocío fueron resistentes a imipenem, hubo un porcentaje importante que presentó sensibilidad a sulbactam. Los aislados del hospital Puerta del Mar destacan por su sensibilidad a minociclina y, muchos de ellos, además a ampicilina.

Los aislados del Hospital Insular de Gran Canarias mostraron sensibilidad a imipenem y, la gran mayoría, también a minociclina y no fueron sensibles a sulbactam. Los aislados procedentes del hospital 12 de Octubre destacan porque la mayoría de ellos fueron sensibles a ampicilina y un número importante son también sensibles a minociclina y sulbactam.

Considerando los criterios de resistencia propuestos por Magiorakos et al.²⁷, el 94% de los aislados de *A. baumannii* presentaron multirresistencia, de los cuales el 12% fueron aislados estrictamente MDR, el 86% aislados XDR y el 2% a aislados PDR.

Al comparar los datos de sensibilidad o resistencia de este estudio con los obtenidos en el año 2000 (proyecto GEIH-Ab 2000), se aprecia un incremento estadísticamente significativo en la resistencia a los carbapenémicos y en menor medida en la resistencia a ceftacidima, sulbactam y piperacilina (tabla 3). Colistina y doxiciclina experimentaron un ligero incremento en la resistencia,

Tabla 1
Distribución de los valores de concentración inhibidora mínima, 50, 90 y sensibilidad antimicrobiana de los aislados de *Acinetobacter baumannii*

Antimicrobiano	CIM										CIM-50	CIM-90	Aislados no sensibles (%)
	$\leq 0,5$	1	2	4	8	16	32	64	≥ 128				
Ácido clavulánico	0	0	0	0	3	4	4	39	50	64	> 64	ND	
Sulbactam	0	2	5	8	20	21	14	24	7	16	> 64	65	
Piperacilina	0	0	0	0	4	2	1	0	93	> 512	> 512	94	
Ceftacidima	0	0	0	0	1	6	1	5	87	> 128	> 128	99	
Imipenem	14	1	2	2	2	19	15	34	12	32	> 64	82	
Meropenem	8	4	3	3	21	13	2	3	44	16	> 64	83	
Doripenem	9	5	2	17	18	2	0	16	31	8	> 64	86	
Gentamicina	9	5	8	9	5	9	14	17	26	32	> 64	70	
Tobramicina	2	12	3	5	13	9	15	22	2	8	64	60	
Ampicilina	0	0	26	7	5	13	15	12	22	16	256	49	
Netilmicina	6	5	5	10	11	9	6	11	37	32	> 64	ND	
Tetraciclina	1	3	5	8	5	4	2	4	69	> 64	> 64	83	
Doxiciclina	20	5	2	3	2	9	22	34	3	32	64	70	
Minociclina	30	7	18	15	22	8	0	0	0	2	8	30	
Tigeciclina	35	41	21	3	0	0	0	0	0	1	2	24	
Ciprofloxacino	7	0	0	0	1	2	8	44	39	64	> 64	94	
Colistina	85	10	2	0	2	0	0	0	0	$\leq 0,5$	1	3	
Rifampicina	3	9	20	39	2	2	4	14	9	4	64	30	

ND: no determinado.

Tabla 2

Distribución de los porcentajes de sensibilidad a imipenem, sulbactam, amicacina, minociclina y colistina en 8 de los hospitales que aportaron mayor número de aislados

Hospital	N.º de aislados (%)	Porcentaje de aislados no sensibles a				
		Imipenem (> 8) ^a	Sulbactam (> 8)	Amicacina (> 16)	Minociclina (> 8)	Colistina (> 2)
Hospital Virgen del Rocío	94 (21)	98	45	37	13	1
Hospital de Valencia	66 (15)	97	82	94	64	2
Hospital Marqués de Valdecilla	55 (12)	96	96	87	58	2
Hospital Puerta del Mar	39 (9)	100	95	67	13	0
Hospital Insular de Gran Canaria	27 (6)	0	82	26	7	0
Hospital 12 de Octubre	18 (4)	72	33	6	17	0
Hospital de Asturias	15 (3)	100	93	100	93	0
Hospital Doctor Molines	14 (3)	93	64	21	0	0

^aPuntos de corte usados para diferenciar los aislados no sensibles.**Tabla 3**Distribución de los porcentajes de sensibilidad antimicrobiana obtenidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute*, el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* y la *Société Française de Microbiologie*

Comité científico	Antimicrobiano																
	CL	RF	MN	AK	TB	NT	GN	SB	DX	IP	MP	TE	DR	CI	PP	CZ	
CLSI	96	ND	70	52	41	39	37	ND	32	20	19	19	ND	9	7	2	
EUCAST	96	ND	ND	39	41	28	32	ND	ND	19	17	ND	17	9	ND	ND	
SFM	96	70	ND	39	41	28	32	36	ND	19	17	19	17	9	7	1	

AK: amicacina; CI: ciprofloxacino; CL: colistina; CZ: ceftacídima; DR: doripenem; DX: doxiciclina; IP: imipenem; GN: gentamicina; MN: minociclina; MP: meropenem; ND: no determinado; NT: netilmicina; PP: piperacilina; RF: rifampicina; SB: sulbactam; TB: tobramicina; TE: tetraciclina.

estadísticamente significativo para colistina pero no para doxiciclina. Tan solo 3 aislados presentaron resistencia a todos los antimicrobianos evaluados (pan-resistencia), mientras que en 2000 no se observó ningún aislado pan-resistente.

Respecto a los aminoglucósidos y rifampicina y, en menor medida tetraciclina y ciprofloxacino, la tendencia fue distinta; en 2010 los aislados de *A. baumannii* fueron más sensibles que los de 2000, siendo las diferencias estadísticamente significativas (tabla 4).

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio permiten conocer la situación actual en España respecto a la actividad *in vitro* de varios antimicrobianos con utilidad terapéutica frente a *A. baumannii* y determinar cuál ha sido la tendencia o los cambios producidos en las tasas de resistencia antimicrobiana en la última década.

En general, los datos de sensibilidad antimicrobiana obtenidos en este estudio son similares a los descritos en otros países europeos, aunque existen diferencias puntuales significativas para algunos antimicrobianos. Colistina fue, con diferencia, el antimicrobiano que mostró tener mayor actividad antimicrobiana. La mayoría de los aislados de *A. baumannii* fueron sensibles a colistina, como ocurre en otros países de Europa, Norteamérica, América latina o Asia¹². Casi el 20% de los aislados resistentes a colistina fueron sensibles a los carbapenémicos, por lo que la situación en España no es aún preocupante.

Aunque de momento la resistencia a colistina en *A. baumannii* no constituye un serio problema en la mayoría de los hospitales españoles (solo el 3% de los aislados fueron resistentes y de estos el 20% fueron sensibles a carbapenémicos), en otros países europeos, como Grecia¹⁴, y asiáticos, como Corea²⁸, se han descrito tasas de resistencia a colistina mucho más elevadas (casi del 28% en Corea)²⁸.

La actividad de tigeciclina y rifampicina fue relativamente buena (76 y 70% de aislados sensibles, respectivamente), aunque inferior

Tabla 4

Tasas de resistencia antimicrobiana (expresadas como porcentaje de aislados resistentes) en los 2 períodos de estudio

Antimicrobiano	Proyecto GEIH-Ab 2001 (n = 221 Ab)	Proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010 (n = 446 Ab)	Diferencia	p
Piperacilina	93	94	+ 1	0,74
Ceftazidima	83	99	+ 16	0,000
Sulbactam	53	65	+ 12	0,0042
Imipenem	48	82	+ 34	0,000
Meropenem	43	83	+ 40	0,000
Doripenem	NT	86	ND	ND
Gentamicina	96	70	- 27	0,000
Tobramicina	79	60	- 19	0,0001
Amicacina	65	49	- 17	0,0001
Tetraciclina	91	83	- 8	0,0096
Doxiciclina	68	70	+ 2	0,53
Minociclina	34	30	- 4	0,30
Tigeciclina	NT	23,9	ND	ND
Ciprofloxacino	98	94	- 5	0,0074
Rifampicina	51	30	- 21	0,000
Colistina	0,0 (polimixina B)	3	+ 3	0,0068

ND: no disponible; NT: no testado.

a la de colistina, por lo que estos 2 antimicrobianos podrían constituir una opción terapéutica razonable (sobre todo asociados a otros antimicrobianos activos) en infecciones graves causadas por *A. baumannii*. La resistencia a tigeciclina fue relativamente elevada (24%) en comparación con los resultados publicados en otros países donde la resistencia es mucho menor²⁹. La resistencia a tigeciclina en nuestro estudio fue de bajo nivel (CIM-90 \leq 4 mg/l), a diferencia de otros estudios en los que la resistencia fue de alto nivel (CIM-90 de 32 mg/l)³⁰. Los datos de sensibilidad a tigeciclina obtenidos en este estudio y en otros recogidos en la literatura deben interpretarse con cierta cautela dado que aún no existen puntos de corte definidos para tigeciclina en aislados clínicos de *A. baumannii*.

Los carbapenémicos mostraron en general muy poca actividad antimicrobiana frente a *A. baumannii* (14-18% de aislados sensibles), como ocurre en muchos otros países¹¹⁻¹⁴, siendo en algunos de ellos la resistencia a los carbapenémicos un problema endémico¹⁴. No se observaron diferencias significativas en la actividad de los 3 carbapenémicos evaluados (imipenem, meropenem y doripenem), lo que concuerda con los resultados publicados por Gimeno et al. en un estudio previo realizado en España²⁰. La escasa actividad de los carbapenémicos frente a *A. baumannii* hace muy difícil la selección de un tratamiento empírico eficaz en las infecciones graves.

De los aminoglucósidos evaluados ampicacina fue el que presentó mayor actividad (casi del 50%), aunque los porcentajes de sensibilidad obtenidos fueron diferentes dependiendo de los puntos de corte aplicados (CLSI, el EUCAST o SFM). Actualmente se desconoce la causa de estas diferencias, así como su relevancia clínica.

La prevalencia de aislados de *A. baumannii* PDR en España no es todavía tan preocupante como sucede en otros países^{14,16,28}, aunque es de destacar el elevado porcentaje de aislados MDR y de aislados XDR.

La comparación de los datos de sensibilidad o resistencia obtenidos en este estudio con los obtenidos en 2000 demuestra un claro incremento en la resistencia a algunos antimicrobianos. El ejemplo más evidente lo constituye el grupo de las carbapenemas, siendo dicha resistencia una tendencia que se ha generalizado prácticamente en todos los países del mundo^{10-14,18,29}, posiblemente debida al consumo o uso excesivo de estos antimicrobianos.

El aumento de sensibilidad observado con otros antimicrobianos, como rifampicina y los aminoglucósidos evaluados, no puede explicarse con el diseño de este estudio, por lo que se requieren estudios adicionales.

Este estudio presenta algunas limitaciones importantes. Hay algunos antimicrobianos para los que no se han definido aún puntos de corte, como ocurre con tigeciclina, mientras que para otros antimicrobianos, como ampicacina, existen discrepancias dependiendo del punto de corte usado (CLSI o EUCAST). Hubo algunos hospitales en situación de epidemia o endemia por *A. baumannii* que aportaron un elevado número de aislados, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

En conclusión, los antimicrobianos con mayor actividad antimicrobiana frente a los aislados de *A. baumannii* analizados fueron colistina, rifampicina, minociclina, ampicacina, tobramicina, netilmicina, gentamicina, sulbactam y doxiciclina. En los últimos años se ha producido un aumento significativo en la resistencia antimicrobiana de *A. baumannii*, siendo dicha situación especialmente relevante con los carbapenémicos.

Financiación

Financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III, cofinanciada por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa», FEDER, Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Otros miembros del grupo del proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010

Hospital SAS La Línea (Antonio Sánchez Porto, Luis Vallejo), Complejo hospitalario de Ourense (Begoña Fernández Pérez, José Carlos Villar Chao), Hospital Gregorio Marañón (Belén Padilla Ortega, Emilia Cercenado Mansilla), Hospital de Navarra (José Javier García Irure), Hospital Costa del Sol-Marbella (Alfonso del Arco Jiménez, Javier de la Torre Lima), Hospital General de Valencia (Concepción Gimeno Cardona, Vicente Abril), Consorci Hospitalari de Vic (Joseph Vilaró Pujals, Marian Navarro Aguirre), Policlínica Guipúzkoa (José Antonio Jiménez Alfaro, Carlos Reviejo Jaca), Hospital Puerta del Mar (Pilar Marín Casanova, Francisca Guerreiro), Complejo Hospitalario de Soria (Teresa Nebreda Mayoral, María José Fernández Calavia), Hospital Universitario de Alicante (Esperanza Merino de Lucas, Alfredo Zorraquino), Hospital Infanta Cristina (Eugenio Garduño Eseverri, Luis López Sánchez), Hospital Universitario Central de Asturias (Ana Fleites Gutiérrez, Azucena Rodríguez Guardado), Hospital Donostia (José María García-Arenzana Anguera), Complejo Hospitalario Torrecárdenas (Serafín López Palmero, Manuel Rodríguez Maresca), Complejo Hospitalario Xeral-Calde Lugo (Fernando García Garrote, José Varela Otero), Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (Elisa Vidal Verdú, Fernando Rodríguez López), Hospital Universitario Santiago Compostela (Fernanda Pardo Sánchez, E. Ferrer Vizoso), Hospital Sant Pau (Mercé Gurgui, Roser Pericas), Hospital Galdakao-Usansolo (Pedro María Olaechea Astigarraga, Rafael Ayarza Igartua), Hospital Son Dureta (María Dolores Maciá Romero, Enrique Ruiz de Gopegui Bordes), Hospital Puerta de Hierro (María Isabel Sánchez Romero), Hospital Juan Grande (Jesús García Mata, María José Goyanes), Hospital San Cecilio (José Hernández Quero, Trinidad Escobar Lara), Hospital Sant Joan de Reus (Frederic Ballester Bastardie, Simona Iftimie), Hospital de Motril (María Isabel Galán Navarro, María Luz Cádiz Gurrea), Hospital San Agustín (Carmen Amores Antequera, Montserrat Gómez), Hospital de Granollers (Carmina Martí Salas, Jordi Cuquet Peragosa), Hospital de Segovia (Susana Hernando Real, Pablo A. Carrero González), Complejo Hospitalario de Pontevedra (María Angeles Pallarés González, Sergio Rodríguez Fernández), Hospital de Bellvitge (Miquel Pujol Rojo, Fe Tubau), Hospital Virgen de la Victoria de Málaga (Enrique Nuño Alvarez, María Ortega Torres), Hospital Doctor Moliner (Salvador Giner Almaraz, Elena Hortelano), Hospital 12 de Octubre (Fernando Chaves Sánchez, Ana García Reyne), Hospital del Mar (Juan Pablo Horcajada Gallego, Concha Segura), Hospital San Agustín de Avilés (Gema Sierra Dorado, Raquel Yano Escudero), Complejo Hospitalario Materno Insular de Gran Canaria (María Elena Dorta Hung, Cristóbal del Rosario Q).

Bibliografía

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21:538-82.
2. Antunes LC, Imperi F, Carattoli A, Visca P. Deciphering the multifactorial nature of *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. PLoS One. 2011;6:e22674.
3. Visca P, Seifert H, Towner KJ. *Acinetobacter* infection—an emerging threat to human health. IUBMB Life. 2011;63:1048-54.
4. Espinal P, Martí S, Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. J Hosp Infect. 2012;80:56-60.
5. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3471-84.
6. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:105-14.
7. Rodríguez-Baño J, García L, Ramírez E, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Fernández-Cuenca F, et al. Long-term control of hospital-wide, endemic

- multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive “bundle” approach. *Am J Infect Control*. 2009;37:715–22.
8. Valencia R, Arroyo LA, Conde M, Aldana JM, Torres MJ, Fernández-Cuenca F, et al. Nosocomial outbreak of infection with pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:257–63.
 9. Vila J, Pachón J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:587–99.
 10. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;63:217–22.
 11. 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.
 12. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2070–4.
 13. Rodloff AC, Leclercq R, Debbia EA, Cantón R, Oppenheim BA, Dowzicky MJ. Comparative analysis of antimicrobial susceptibility among organisms from France, Germany, Italy, Spain and the UK as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:307–14.
 14. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis*. 2011;53:177–84.
 15. Chen Z, Qiu S, Wang Y, Wang Y, Liu S, Wang Z, et al. Coexistence of blaNDM-1 with the prevalent blaOXA23 and blaIMP in pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in China. *Clin Infect Dis*. 2011;52:692–3.
 16. Park YS, Lee H, Lee KS, Hwang SS, Cho YK, Kim HY, et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for acquisition and prevalent OXA-type carbapenemases—a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36:430–5.
 17. Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, et al. Clonal diversity and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated in Spain. A nationwide multicenter study: GEIH-Ab project (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:267–71.
 18. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:617–28.
 19. Guebbe M, Cercenado E, Alcalá L, Marín M, Insa R, Bouza E. Evolution of antimicrobial susceptibility patterns of aerobic and facultative gram-negative bacilli causing intra-abdominal infections: results from the SMART studies 2003–2007. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:166–73.
 20. Gimeno C, Cantón R, García A, Gobernado M, Grupo Español de Estudio de Doripenem. Comparative activity of doripenem, meropenem, and imipenem in recent clinical isolates obtained during the COMPACT-Spain epidemiological surveillance study. *Rev Esp Quimioter*. 2010;23:144–52.
 21. Villalón P, Valdezate S, Medina-Pascual MJ, Rubio V, Vindel A, Saez-Nieto JA. Clonal diversity of nosocomial epidemic *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Spain. *J Clin Microbiol*. 2011;49:875–82.
 22. Vaneechoutte M, Dijkshoorn L, Tjernberg I, Elaichouni A, de Vos P, Claeys G, et al. Identification of *Acinetobacter* genomic species by amplified ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol*. 1995;33:11–5.
 23. Espinal P, Seifert H, Dijkshoorn L, Vila J, Roca I. Rapid and accurate identification of species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Oct 13. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03696.x.
 24. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th information supplement (June 2010 update). M100-S20 June 2010 Update. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2010.
 25. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2010 [consultado 9 Feb 2012]. Paris, France: Société Française de Microbiologie. Disponible en: <http://www.sfm-microbiologie.org>
 26. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints. Basel, Switzerland: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); 2009 [consultado 9 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.eucast.org>
 27. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268–81.
 28. Ko KS, Suh JY, Kwon KT, Jung SI, Park KH, Kang CI, et al. High rates of resistance to colistin and polymyxin B in subgroups of *Acinetobacter baumannii* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1163–7.
 29. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1018–29.
 30. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:772–4.