

Neumonía nosocomial por *Acinetobacter baumannii*

José Miguel Cisneros-Herreros^a, José Garnacho-Montero^b y M. Eugenia Pachón-Ibáñez^a

^aServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. ^bServicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

***Acinetobacter baumannii* es una importante causa de neumonía nosocomial, especialmente de las neumonías tardías asociadas a ventilación mecánica. En España, ocupa el tercer lugar en frecuencia tras *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta neumonía son el traumatismo craneal, la neurocirugía, el síndrome de distrés respiratorio agudo, la aspiración y el tratamiento antimicrobiano previo.**

El diagnóstico de certeza requiere la toma de muestras respiratorias con técnicas invasivas y de cultivos cuantitativos para diferenciar la infección de la frecuente colonización. La mortalidad cruda de los pacientes con neumonía por *A. baumannii* asociada a ventilación mecánica es elevada, pero la atribución de ésta a la neumonía es controvertida.

El tratamiento antimicrobiano apropiado es un factor pronóstico protector aunque las posibilidades terapéuticas son limitadas. Imipenem es el antimicrobiano de elección y sulfactam el tratamiento alternativo. Colistina es el tratamiento de elección en las neumonías por *A. baumannii* panresistente. La combinación de rifampicina e imipenem o sulfactam puede ser una alternativa a la colistina en la neumonía por *A. baumannii* panresistente. Las medidas de control consiguen la erradicación de *A. baumannii* en los brotes epidémicos, y la reducción del número de casos en las situaciones endémicas. Aunque su aplicación es importante en todo el hospital, las unidades de cuidados intensivos son el lugar clave.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*. Multirresistencia. Panresistencia. Neumonía. Infección nosocomial.

Nosocomial pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*

***Acinetobacter baumannii* is a significant cause of nosocomial pneumonia, especially late ventilator-associated pneumonia. In Spain, *A. baumannii* is the third leading pathogen after *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Risk factors for pneumonia due to *A. baumannii* are head injury, neurosurgery, acute**

respiratory distress syndrome, aspiration, and previous antibiotic therapy.

Definitive diagnosis requires respiratory samples and invasive techniques with quantitative cultures to differentiate true infections from simple colonizations. The crude mortality of patients with ventilator-associated *A. baumannii* pneumonia is high, although the attributable mortality is controversial.

Adequate empirical antimicrobial therapy of *A. baumannii* pneumonia is a protective factor, even though the therapeutic options are often limited. The treatment of choice is imipenem and sulfactam may be considered an acceptable alternative. Nowadays, colistin is the treatment of choice in *A. baumannii* pneumonia caused by panresistant strains. The associations of imipenem and rifampin or imipenem and sulfactam may be acceptable alternatives to colistin in infections caused by these strains. Surveillance measures are essential to eradicate this multidrug-resistant pathogen in outbreaks and reduce the number of episodes in endemic situations. Although these measures are important throughout the hospital, intensive care units are especially high-risk areas.

Key words: *Acinetobacter baumannii*. Multiresistance. Panresistance. Pneumonia. Nosocomial infection.

Características microbiológicas de *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii es un bacilo gramnegativo no fermentador, capaz de crecer a 44 °C, a diferencia de las otras 20 genoespecies del género *Acinetobacter*, que en las últimas dos décadas se ha convertido en un importante patógeno nosocomial, de control y tratamiento difíciles^{1,2}. El éxito de *A. baumannii* se debe a su gran resistencia medioambiental, limitada virulencia y extraordinaria facilidad para la elaboración de resistencias a los antimicrobianos.

La simplicidad de los requerimientos nutricionales de *A. baumannii*, la variedad de las fuentes de hidratos de carbono que utiliza y su capacidad para crecer a diferentes temperaturas y valores de pH explican su prolongada supervivencia en elementos inertes medioambientales comparada con otras bacterias gramnegativas. Estas cualidades facilitan la intensa contaminación del mobiliario hospitalario, tan característica de los brotes causados por esta bacteria.

Los factores de virulencia de *A. baumannii*, la adhesión a las células epiteliales, la producción de enzimas lipolíticas

Correspondencia: Dr. J.M. Cisneros Herreros. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España. Correo electrónico: cisnerosjm@telefonica.net

cas y el lipopolisacárido de la pared celular son escasos comparados con otras bacterias gramnegativas^{1,2}. Por ello, se considera una bacteria oportunista que con frecuencia sólo coloniza a los pacientes y que sólo de forma excepcional produce infecciones comunitarias. En un trabajo de epidemiología clínica sobre *A. baumannii* realizado en 28 centros de nuestro país por el Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH), el 47% de las 221 muestras clínicas de *A. baumannii* seleccionadas ocasionaba colonización y no infección³.

Los mecanismos de resistencia de *A. baumannii* a los antimicrobianos, adquiridos principalmente por su capacidad para intercambiar material genético, son múltiples e incluyen la presencia de diferentes betalactamasas (TEM-1, TEM-2, OXA 23, CARB-5, cefalosporinasas de plasmidio 8,5 y cefazidimasas), enzimas inactivantes de los aminoglucósidos (aminoglucósido-3'-fosfotransferasa VI), cambios en las porinas de la membrana externa, mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* y alteraciones de las PBPs^{1,2}. La facilidad de *A. baumannii* para desarrollar resistencia a los antimicrobianos ha sido tan rápida y eficaz que a principios de los años noventa se describieron las primeras cepas resistentes a carbapenem, y en 1998 la primera cepa panresistente, definida como resistente a todos los antimicrobianos excepto a colistina^{4,5}. La sensibilidad de *A. baumannii* a los antimicrobianos tiene diferencias notables entre países, entre centros e, incluso, entre áreas de un mismo hospital. Esta variabilidad se explica por la coexistencia de diferentes clones epidémicos y endémicos en un mismo centro y refleja distintas situaciones epidemiológicas. La actividad antimicrobiana *in vitro* frente a las 221 cepas clínicas de *A. baumannii* recogidas en el estudio del GEIH se muestra en la tabla 1. Hay que destacar que el 41% de las cepas eran resistentes a imipenem⁶. Estas tasas de resistencia son muy superiores a las descritas en otros países; así, mientras que la concentración mínima inhibitoria del 90% de las cepas (CMI_{90}) de imipenem era de 128 mg/l en el estudio del GEIH, en un trabajo similar realizado en 49 hospitales norteamericanos era de 1 mg/l⁷. La distribución de las cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem en nuestro país es amplia, de manera que éstas se aíslan en el 39% de los hospitales, alcanzando en algunos centros proporciones muy preocupantes⁸. Los principales factores de riesgo para la ad-

quisición de *A. baumannii* resistente a imipenem son el ingreso en hospitales grandes (> 500 camas), en unidades de cuidados intensivos (UCI), la cirugía, la sonda urinaria y el tratamiento antimicrobiano previo, incluidos cefalosporinas de tercera generación e imipenem^{8,9}. En los últimos años se han descrito en otros países cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem que son generalmente multirresistentes^{10,11}. La resistencia de *A. baumannii* a los carbapenem tiene tal trascendencia que la Red Internacional para el Estudio y Prevención de Resistencias a Antimicrobianos (International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance) la ha definido como un "evento centinela" que justifica una respuesta coordinada y urgente para controlar este patógeno multirresistente¹². Finalmente, cepas de *A. baumannii* resistentes a colistina se han aislado también en nuestro medio¹³.

Las características de *A. baumannii* contribuyen a que el tracto respiratorio sea el principal origen de esta bacteria en muestras clínicas y que la neumonía sea la infección más común. Así, en el estudio del GEIH el 39% de los aislamientos de *A. baumannii* procedían de muestras respiratorias y, de los 102 pacientes diagnosticados de infección, 36 tenían neumonía³.

Características epidemiológicas

A. baumannii es una de las etiologías más frecuentes de las neumonías adquiridas en el hospital, principalmente en las neumonías tardías asociadas a ventilación mecánica, aunque con grandes diferencias geográficas^{14,15}. En Europa, según un estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales realizado en UCI en 1992, *A. baumannii* era, tras *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, la principal causa de neumonía¹⁶. En España, según datos de 2002, *A. baumannii* ocupa también el tercer lugar en frecuencia como productor de neumonía en las UCI tras de *P. aeruginosa* y *S. aureus*¹⁷ y, en algunos centros, *A. baumannii* alcanza el primer lugar¹⁸.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la neumonía por *A. baumannii* asociada a ventilación mecánica son el traumatismo craneal, la neurocirugía, el síndrome del distrés respiratorio agudo, la aspiración y el tratamiento antimicrobiano previo¹⁸⁻²⁰. El tratamiento con un carbapenem es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica por *A. baumannii* resistente a imipenem¹⁸.

Características clínicas

La neumonía por *A. baumannii* asociada a ventilación mecánica es de presentación típicamente tardía ya que suele afectar a pacientes con una estancia en UCI de 10 días y que han recibido antibióticos casi de forma constante²¹. La colonización por *A. baumannii* previa a la neumonía es muy frecuente²². Se manifiesta clínicamente como sepsis en un 25% de los pacientes, como sepsis grave en otro 25% y en la mitad de los episodios lo hace como shock séptico. La bacteriemia ocurre aproximadamente en un 20% de los casos neumonía y a su vez el pulmón es el origen más frecuente de bacteriemia por *A. baumannii*^{23,24}. El patrón radiológico es inespecífico; en la mitad de los casos produce un infiltrado lobar y en la otra un patrón difuso bilateral²⁵.

TABLA 1. Actividad antimicrobiana *in vitro* frente a 221 cepas clínicas de *Acinetobacter baumannii* procedentes de 25 hospitales españoles⁶

Antimicrobiano	CMI ₉₀ (mg/l)	Resistencia (%)
Polimixina B	2	0
Rifampicina	8	4,9
Sulbactam	64	33,3
Imipenem	128	41,2
Meropenem	> 128	49,8
Amikacina	256	54,2
Tobramicina	128	56,5
Doxiciclina	64	64,9
Cefepima	256	73,4
Ceftazidima	> 256	80
Cotrimoxazol	64	87,6
Piperacilina	> 512	88,4
Ciprofloxacino	> 64	90,3
Ampicilina	> 256	93

CMI₉₀: concentración mínima inhibitoria del 90% de las cepas.

El diagnóstico de certeza de la neumonía por *A. baumannii* requiere la toma de muestras respiratorias con técnicas invasivas y la realización de cultivos cuantitativos para diferenciar la verdadera infección de la frecuente colonización. La adecuada evaluación diagnóstica de los aislamientos de *A. baumannii* evita tratamientos antimicrobianos innecesarios que pueden inducir resistencias, y tiene interés pronóstico pues la mortalidad de los pacientes colonizados es menor que la de los infectados²⁶.

La mortalidad cruda de los pacientes con neumonía por *A. baumannii* asociada a ventilación mecánica se sitúa entre el 40 y el 70%^{21,27}. Pero la evaluación de la mortalidad atribuible a *A. baumannii* es controvertida. A diferencia de lo que ocurre con otros patógenos bacterianos multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, donde se ha demostrado que la neumonía asociada a ventilación mecánica por estos patógenos se asocia a un exceso de mortalidad^{28,29}, existen datos controvertidos sobre la mortalidad atribuible de la neumonía por *A. baumannii* en pacientes críticos, pues mientras que en algunos estudios es superior a la de los pacientes del grupo control (si bien en este estudio se incluyó a pacientes con neumonía por *P. aeruginosa* y *A. baumannii*)³⁰, en otros no lo es²¹. En cualquier caso es necesario destacar que el tratamiento antimicrobiano apropiado es un factor pronóstico protector en los pacientes con neumonía por *A. baumannii* asociada a ventilación mecánica¹⁸.

Tratamiento

Las posibilidades terapéuticas de la neumonía por *A. baumannii* son limitadas, especialmente en nuestro país, como se pone de manifiesto en la tabla 1. Además las evidencias científicas del tratamiento de la neumonía por *A. baumannii* carecen de estudios aleatorizados y se basan en series clínicas, resultados de modelos experimentales y estudios de actividad *in vitro*. A pesar de ello, en los últimos años se ha producido una información interesante sobre el tratamiento de estas infecciones que se analizarán a continuación.

Tratamiento de las neumonías por *A. baumannii* sensible a carbapenem

Carbapenem

Los carbapenem se consideran el tratamiento de elección porque son los de mayor actividad *in vitro* frente a *A. baumannii* y los de mayor experiencia clínica. Por su amplio espectro, también se recomiendan como el tratamiento empírico de elección en los pacientes con neumonía grave con sospecha de *A. baumannii*³¹. Aunque imipenem y meropenem no se han comparado en el tratamiento de esta infección, imipenem es el más utilizado por su mayor actividad *in vitro* frente a *A. baumannii*⁶ y por su efecto postantibiótico prolongado *in vivo* en el pulmón³². Meropenem se reserva para cuando imipenem está contraindicado. Las tasas de curación con imipenem son del 57 y el 83% en 2 series con 14 y 63 neumonías por *A. baumannii*^{33,34}.

Sulbactam

Sulbactam es una sulfona del ácido penicilánico que además de ser un inhibidor de las betalactamasas, es bactericida por sí mismo frente a *A. baumannii* y ha demos-

trado su eficacia *in vivo* en un modelo murino de neumonía³⁵. Los resultados clínicos con sulbactam en la neumonía por *A. baumannii* son comparables a los conseguidos por imipenem, consiguiendo la curación del 85 y el 93%, respectivamente, de los casos en 2 series de 12 y 14 pacientes^{34,36}. En ambos estudios, sulbactam se usó combinado con ampicilina, pero esta asociación es innecesaria ya que la actividad de la ampicilina/sulbactam frente a *A. baumannii* es exclusiva del sulbactam³⁷.

Sulbactam generalmente se indica como alternativa a los carbapenem en las infecciones graves por *A. baumannii*, aunque se ha propuesto como el tratamiento de elección de las bacteriemias³⁸. En el tratamiento de las neumonías por *A. baumannii*, sulbactam permitiría reducir la presión sobre la flora del paciente por su específico perfil de actividad antibacteriana comparado con imipenem, el consumo global de carbapenem y con ello el principal factor de riesgo para la aparición de neumonías por cepas de *A. baumannii* resistente a imipenem¹⁸.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos se recomiendan combinados con los betalactámicos para el tratamiento de las neumonías por *A. baumannii*, aunque no se ha demostrado que la combinación sea superior al uso del betalactámico en monoterapia. Por el contrario, sí se ha demostrado en un modelo de neumonía experimental por *A. baumannii*, en ratones inmunocompetentes, que la combinación de amikacina e imipenem no es más eficaz que la monoterapia con imipenem³⁹. De la misma manera, en un modelo de neumonía experimental por *A. baumannii* en cobayas, la asociación de amikacina a imipenem empeoró la eficacia de imipenem en monoterapia, lo cual se relaciona con alteraciones farmacocinéticas/farmacodinámicas de ambos fármacos cuando se administran en asociación⁴⁰. Por tanto, y a falta de nuevos datos, no hay razones para recomendar el tratamiento combinado de imipenem más aminoglucósidos en el tratamiento de la neumonía por *A. baumannii*.

Tratamiento de la neumonía por *A. baumannii* resistente a carbapenem

La neumonía por *A. baumannii* resistente a carbapenem tiene escasas posibilidades de tratamiento. En el estudio realizado por el GEIH, los antimicrobianos activos frente a las cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem fueron polimixina (100% de cepas sensibles), sulbactam (14%), cefazidima (7,5%), amikacina (18%) y doxiciclina (13%)⁶. A continuación revisaremos la experiencia terapéutica con estos antimicrobianos en la neumonía por *A. baumannii* resistente a imipenem, pero antes es preciso destacar que imipenem es activo *in vivo* frente a las cepas de *A. baumannii* con bajo grado de resistencia ($CMI_{90} = 8 \text{ mg/l}$), mientras que carece de actividad frente a las cepas con alto nivel de resistencia ($CMI = 512 \text{ mg/l}$)^{35,41} y que, por ello, es necesario realizar la determinación de la actividad *in vitro* de imipenem frente a *A. baumannii* por métodos cuantitativos.

Colistina

Colistina es uno de los antimicrobianos con mayor actividad *in vitro* frente a cepas de *A. baumannii*, pero en el modelo experimental de endocarditis por *A. baumannii* fracasa en la erradicación de la bacteria de las vegetacio-

nes, aunque sí fue eficaz en la reducción de la bacteremia⁴². Igualmente, en el modelo de neumonía experimental realizado en 3 cepas de *A. baumannii* con distintas susceptibilidades a imipenem, colistina no fue eficaz en la reducción de la mortalidad ni de la concentración bacteriana en sangre o pulmón^{43,44}. Los resultados clínicos del tratamiento con colistina en la neumonía por *A. baumannii* son variables. En 2 estudios con 14 y 21 casos, las tasas de curación oscilan entre el 25 y el 57%^{33,45} y parece tan eficaz como imipenem en 2 estudios con controles seleccionados que incluyen 14 y 21 casos de neumonías por *A. baumannii*^{33,46}. La nefrotoxicidad renal por colistina es frecuente y reversible; la desarrollan el 27% de los pacientes con función renal basal normal y el 58% de los pacientes con función renal basal alterada⁴⁵, pero no parece superior a la que se produce con imipenem en estos pacientes^{33,46}. Por todo ello, parece razonable reservar el tratamiento con colistina para el tratamiento de las neumonías por *A. baumannii* panresistente, frente a las que es el único antimicrobiano con actividad *in vitro*.

Sulbactam

Por las razones expresadas previamente, sulbactam constituye el tratamiento de elección en los infrecuentes casos de neumonía por *A. baumannii* resistente a carbapenem y sensible a sulbactam³⁴.

Tetraciclinas

La asociación de doxiciclina más amikacina es sinérgica *in vitro* frente a *A. baumannii* sensible a ambos antimicrobianos y fue tan eficaz como imipenem *in vivo*, en un modelo de neumonía murina⁴⁷. La experiencia clínica con tetraciclinas se limita a 7 casos de neumonía, de los cuales 6 se curaron⁴⁸. Por tanto, doxiciclina asociada a amikacina podría ser una opción en el tratamiento de las inusuales neumonías por *A. baumannii* sensible a tetraciclinas y resistente a betalactámicos y sulbactam.

Rifampicina

Rifampicina mantiene una gran actividad tanto *in vitro* como *in vivo* frente a *A. baumannii* incluso en cepas resistentes a carbapenem. En un modelo de neumonía experimental por *A. baumannii*, causado por cepas sensibles, intermedias o resistentes a imipenem, la monoterapia con rifampicina fue más eficaz en la reducción bacteriana de pulmones que el resto de los antimicrobianos estudiados (imipenem, sulbactam, tobramicina y colistina)⁴⁴. Pero no debe utilizarse en monoterapia porque induce la aparición de cepas resistentes de *A. baumannii* tanto *in vitro* como *in vivo*⁴³.

Tratamientos combinados

La información clínica con tratamientos combinados frente a *A. baumannii* panresistente se reduce a una serie de 69 pacientes con infecciones diversas por esta bacteria, tratados con sulbactam más un carbapenem o con otro betalactámico o fluoroquinolona más un aminoglucósido; consiguió la curación en el 42% y el 40% de los casos, respectivamente⁴⁹.

La mayor experiencia con tratamientos combinados en la neumonía por *A. baumannii* multirresistente y panresistente se limita a los estudios *in vitro* y a los realizados *in vivo* en animales. La combinación de imipenem más

sulbactam es sinérgica *in vitro* frente a cepas resistentes a ambos antimicrobianos⁵⁰. La combinación de rifampicina con imipenem o tobramicina es eficaz en la neumonía experimental por *A. baumannii* con alto grado de resistencia a imipenem y moderado a rifampicina⁴¹. La combinación de sulbactam con meropenem es superior a la monoterapia con ambos fármacos en un modelo de neumonía experimental por *A. baumannii* multirresistente⁵¹.

Por tanto, y a falta de nuevos datos, pero con la cautela necesaria que en todo resultado obtenido de estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* debe tenerse a la hora de extrapoluar conclusiones al ser humano, en pacientes con neumonía por cepas de *A. baumannii* multirresistentes, las combinaciones de rifampicina e imipenem, y de sulbactam e imipenem o meropenem pueden ser una opción terapéutica y una alternativa a la colistina en el tratamiento de la neumonía por *A. baumannii* multirresistente.

En la tabla 2 se resumen las anteriores recomendaciones para el tratamiento de la neumonía por *A. baumannii*.

Nuevos antimicrobianos

Tigeciclina, un derivado de la minociclina con actividad *in vitro* frente a cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem⁵², y un péptido sintético derivado de la lactoferrina humana, que es eficaz tanto *in vitro* como *in vivo*, en un modelo experimental de infección en ratón causado por *A. baumannii* multirresistente⁵³, son potenciales opciones terapéuticas.

Prevención

La neumonía por *A. baumannii* es sólo una manifestación clínica de una situación de epidemia o de endemia por esta bacteria en un hospital, la cual sólo de forma global puede controlarse. En el control de *A. baumannii* todo el hospital es importante, pero la UCI es el lugar clave porque en ella confluyen como en ningún otro lugar los principales factores de riesgo para las colonizaciones e infecciones por *A. baumannii*, tales como la mayor densidad de pacientes y de personal sanitario del hospital, el mayor número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos por paciente y la mayor presión con antimicrobia-

TABLA 2. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía por *Acinetobacter baumannii*

Neumonía por <i>A. baumannii</i> no multirresistente
Eleción: betalactámico activo según antibiograma, incluido sulbactam 1 g i.v. cada 6-8 h. Seleccionar el de espectro más reducido
Neumonía por <i>A. baumannii</i> multirresistente
Eleción ^a :
Imipenem 500 mg i.v. cada 6 h.
Sulbactam 1 g i.v. cada 6-8 h
Neumonía por <i>A. baumannii</i> panresistente ^b
Eleción: colistina 2,5 a 5 mg/kg i.v., día dividida en 2 o 3 dosis
Alternativas
Rifampicina 600 mg v.o. o i.v. cada 24 h + imipenem 500 mg i.v. cada 6 h
Sulbactam 1 g i.v. cada 6-8 h + imipenem 500 mg i.v. cada 6 h

i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral.

^aPara mayor información véase el texto.

^bResistente a todos los antimicrobianos excepto colistina.

nos por m² de superficie del hospital⁵⁴. Las medidas de control consiguen la erradicación de *A. baumannii* en los brotes epidémicos, y la reducción del número de casos en las situaciones endémicas^{10,55}. Las medidas de control consisten en la identificación precoz de los casos colonizados/infectados por *A. baumannii*, el aislamiento de contacto de los pacientes, la descontaminación ambiental, y el uso apropiado de los antimicrobianos, junto con la formación continuada del personal sanitario⁵⁶.

Bibliografía

- Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev. 1996;9:148-65.
- Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. Principles and practices of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier INC.; 2005. p. 2632-6.
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Fernández Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in spanish hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004;25:819-24.
- Urban C, Go E, Mariano N, Berger BJ, Avraham I, Rubin D, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calco-aceticus* biotype anitratus. J Infect Dis. 1993;167:448-51.
- Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. Emerging Infect Dis. 2002;8:827-32.
- Fernández F, Pascual A, Ribera A, Vila A, Bou G, Cisneros JM, et al. Diversidad clonal y sensibilidad a los antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* aislados en hospitales españoles. Estudio multicéntrico nacional: proyecto GEIH-Ab 2000. Enferm Infect Microbiol Clin. 2004;22:267-71.
- Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel R, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States Hospitals: Clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis. 2000;31:690-7.
- Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Risk factors for the acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Spain. A nationwide study. [En prensa]. Clin Microbiol Infect. 2005.
- Lee SO, Kim NJ, Choi SH, Hyong Kim T, Chung JW, Woo JH, et al. Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:224-8.
- Fierobe L, Lucet JC, Decré D, Muller-Serieys C, Deleuze A, Joly-Guillou ML, et al. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001;22:35-40.
- Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis. 2000;31:101-6.
- Richet HM, Mohammed J, McDonald LC, Jarvis WR. Building communication networks: international network for the study of emerging antimicrobial resistance. Emerging Infect Dis. 2001;7:319-22.
- Arroyo LA, Garcia-Curiel A, Pachón-Ibáñez ME, Llanos AC, Ruiz M, Pachón J, et al. Reliability of the E-test method for detection of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol. 2005;43:903-5.
- Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. Am J Resp Crit Care Med. 1999;160:608-13.
- Trouillet JL, Chastre J, Vaugnat A, Joly-Guillou L, Cambaux D, Dombert C, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Resp Crit Care Med. 1998;157:531-9.
- Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15:281-5.
- Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Olavechea-Astigarraga P, Insausti-Ordeñana J, Bermejo-Fraile B, Cerdá-Cerdá E. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe del año 2002. Med Intensiva. 2005;29:1-12.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, Aldab-Pallas T, Cayuela A, Marquez-Vacaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. Intensive Care Med. 2005;31:649-55.
- Baraibar J, Correa H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *A. baumannii* in intubated patients with pneumonia. Chest. 1997;112:1050-4.
- Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest. 1999;115:1378-82.
- Garnacho-Montero J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz-Santos E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *A. baumannii* in intubated patients: A matched cohort study. Crit Care Med. 2003;31:2478-82.
- Corbella X, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Ardanuy C, Dominguez MA, et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *A. baumannii*. Clin Infect Dis. 1996;23:329-34.
- García Garmendia JL, Ortiz Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Barrero-Almodóvar AE, et al. Risk factors for *A. baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: A cohort study. Clin Infect Dis. 2001;33:939-46.
- Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, García-Garmendia JL, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical and prognostic features. Clin Infect Dis. 1996;22:1026-32.
- Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. Chest. 1999;115:1378-82.
- García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Monterrubbio-Villar J, Gili-Miner M. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of *Acinetobacter* in critically ill patients. Crit Care Med. 1999;27:1794-9.
- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. Clin Infect Dis. 1996;23:538-42.
- Rello J, Jubert P, Vallés J, Artigas A, Rue M, Niederman MS. Evaluation of outcome in intubated patients with pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis. 1996;23:973-8.
- Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Muñoz E, Sirgo G, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. [En prensa]. Crit Care Med. 2005.
- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med. 1993;94:281-8.
- Jordá J, Torres A, Ariza FJ, Alvarez F, Barcenilla F. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. Documento de Consenso. Enferm Infect Microbiol Clin. 2004;22:471-85.
- Joly-Guillou ML, Wolf M, Pocidalo JJ, Walker F, Carbon C. Use of a new mouse model of *A. baumannii* pneumonia to evaluate the postantibiotic effect of imipenem. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:345-51.
- Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis. 2003;36:1111-8.
- Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis. 2002;34:1425-30.
- Rodríguez-Hernández MJ, Cuberos L, Pichardo C, Caballero FJ, Moreno I, Jimenez-Mejias ME, et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains. J Antimicrob Chemother. 2001;47:479-82.
- Levin AS, Levy CE, Manrique AE, Medeiros EA, Costa SF. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. Int J Antimicrob Agents. 2003;21:58-62.
- Brauers J, Frank U, Kresken M, Rodloff AC, Seifert H. Activities of various beta-lactams and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strains. Clin Microbiol Infect. 2005;11:24-30.
- Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect. 2002;8:687-93.
- Rodríguez-Hernández MJ, Pachón J, Pichardo C, Cuberos L, Ibáñez-Martínez J, García-Curiel A, et al. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2000;45:493-501.
- Bernabeu-Wittell M, Pichardo C, García-Curiel A, Pachón-Ibáñez ME, Ibáñez-Martínez J, Jimenez-Mejias ME, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the in-vivo efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2005;11:319-25.
- Montero A, Ariza J, Corbella X, Domenech A, Cabellos C, Ayats J, et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. J Antimicrob Chemother. 2004;54:1085-91.

42. Rodríguez-Hernández MJ, Jimenez-Mejías ME, Pichardo C, Cuberos L, García-Curiel A, Pachón J. Colistin efficacy in an experimental model of *Acinetobacter baumannii* endocarditis. Clin Microbiol Infect. 2004;10:581-4.
43. Pachón-Ibáñez ME. Tratamiento de la neumonía experimental por *Acinetobacter baumannii* multirresistente y panresistente. Estudios de sinergia con carbapenemes, sulbactam, rifampicina y colistina *in vitro* e *in vivo* [tesis doctoral]. Universidad de Sevilla, 2005.
44. Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J, et al. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *A. baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1946-52.
45. Levin AS, Barone AA, Penço, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis. 1999;28:1008-11.
46. Reina R, Estenssoro E, Saenz G, Canales HS, Gonzalvo R, Vidal G, et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2005;31:1058-65.
47. Rodríguez-Hernández MJ, Pachón J, Pichardo C, Cuberos L, Ibáñez-Martínez J, García-Curiel A, et al. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. J Antimicrob Chemother. 2000;45:493-501.
48. Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, Croce MA, Fabian TC. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 2003;29:2072-6.
49. Lee CM, Lim HK, Liu CP, Tseng HK. Treatment of pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. Scand J Infect Dis. 2005;37:195-9.
50. Choi JY, Park YS, Cho CH, Park YS, Shin SY, Song YG, et al. Synergic *in-vitro* activity of imipenem and sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol Infect. 2004;10:1098-101.
51. Ko WC, Lee HC, Chiang SR, Yan JJ, Wu JJ, Lu CL, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. J Antimicrob Chemother. 2004;53:393-5.
52. Pachón-Ibáñez ME, Jimenez-Mejías ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachón J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:4479-81.
53. Dijkshoorn L, Brouwer CP, Bogaards SJ, Nemec A, Van den Broek PJ, Nibbering PH. The synthetic N-terminal peptide of human lactoferrin, hLF(1-11), is highly effective against experimental infection caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:4919-21.
54. Cisneros JM, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: un patógeno nosocomial de difícil control. Enferm Infect Microbiol Clin. 2003;21:221-3.
55. Pimentel JD, Low J, Styles K, Harris OC, Hughes A, Athan E. Control of an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit and a surgical ward. J Hosp Infect. 2005;59:249-53.
56. Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis. 2003;36:1268-74.