

Gérmes multirresistentes... ¿perdiendo la batalla? A propósito de un caso.

Autores

Rodolfo A. Cabrales Vega – MD
Especialista en Cirugía General-
Docente Programa de Medicina
Universidad Tecnológica de Pereira.

Diana M. González Santos – MD

Maria Mónica Murillo Muñoz –
Estudiante VIII sem de Medicina

Resumen

La existencia en el ambiente hospitalario y comunitario de gérmenes patógenos multirresistentes se ha convertido en un problema de salud pública mundial. En la actualidad, una cepa bacteriana puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o varios antibióticos y, del mismo modo, un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos por diversas especies bacterianas.

Se presenta el caso fatal de una paciente inmunocomprometida quien durante su hospitalización adquiere una infección bacteriana grave. El aislamiento demostró la presencia de *Acinetobacter baumannii* (Ab) y el antibiograma reportó una resistencia múltiple a antibióticos de amplio espectro. Se describen los mecanismos de resistencia más comunes y se hace énfasis en la presencia de un clon identificado con el gen de resistencia blaOXA-23 codificado cromosómicamente.

Finalmente se hacen recomendaciones generales sobre las medidas universales de prevención y control de resistencia y las particulares para el caso que se describe.

Palabras clave

Resistencia bacteriana, *acinetobacter baumannii*, oxacilinasas, antibióticos

Abstract

The existence of multiresistent bacteria in the hospital and community environment has become in a public health issue worldwide. At the present time a bacterial strain can develop multiple resistance mechanisms to almost all available antibiotics likewise an antibiotic can be inactivated by different mechanisms and bacterial strains.

We present the fatal case of a immunodeficient patient that during hospitalization acquires a severe bacterial infection. The isolated strain was *Acinetobacter baumannii* (Ab) the antibiogram showed resistance to multiple wide spectrum antibiotics. We describe the most common resistance mechanisms with emphasis in the blaOXA-23 clone chromosomally encoded. Finally we describe general recommendations and universal methods of control and prevention of resistance.

Key words

Antibiotics, bacterial resistance, oxacilinases, Acinetobacter baumannii.

Introducción

La resistencia bacteriana y su creciente impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes susceptibles se ha convertido en un verdadero problema de salud pública. La escasa regulación existente en países de América Latina en lo que concierne a la formulación y prescripción de antibióticos por parte de personal no profesional y la ausencia de protocolos de uso racional en muchos hospitales del mundo, entre otros, ha propiciado la aparición de gérmenes multirresistentes que agotan las alternativas de manejo, prolongan la estancia hospitalaria y generan altos costos de manejo y alta mortalidad en UCI. Entre ellos se destacan el *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA), las enterobacterias productoras de BLEE, la *Pseudomona aeruginosa* (PA) y el *Acinetobacter baumannii* (AB) (1, 2, 3).

El fenómeno de resistencia bacteriana se define como “la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un determinado antibiótico” (2).

Existe una resistencia natural o intrínseca en las bacterias. La resistencia adquirida es la realmente importante desde un punto de vista clínico pues es debida a la

modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética. Sin embargo, la resistencia transmisible es la más importante, esta mediada por plásmidos (anillos de ADN que se duplican de forma autónoma), transposones (“genes móviles”) o integrones, que pueden pasar de una bacteria a otra (4).

También puede ser vertical –por medio del intercambio de elementos genéticos dentro de una misma especie- u horizontal –transmisión entre bacterias de diferentes especies-. Es evidente que el uso de antibióticos para eliminar cepas susceptibles, puede promover el surgimiento de cepas de bacterias polifarmacorresistentes (3, 4).

Se presenta el caso fatal de una paciente inmunosuprimida quien presenta durante su hospitalización una infección nosocomial grave por *Acinetobacter baumannii* (AB). Se hace un corto resumen de su historia clínica con énfasis en las situaciones patológicas que propiciaron la presencia de la bacteria, las alternativas de manejo instauradas y el pronóstico final.

El caso sirve de excusa para hacer una revisión actualizada sobre multirresistencia bacteriana y propone una serie de recomendaciones tendientes a disminuir éste grave problema en el ambiente hospitalario y comunitario.

Caso Clínico

Mujer de 24 años que fue atendida inicialmente en Hospital local porque 15 días antes de su ingreso presentó cuadro consuntivo caracterizado por adinamia, hiporexia, fiebre no cuantificada, diarrea y edema progresivo de miembros inferiores. Antecedente de epilepsia tratada con Carbamazepina. El examen físico de ingreso mostró una paciente pálida, disneica (FR: 40 x min), febril (t°: 38° C), taquicárdica (120 x min) y presión arterial 150/100, con palpación abdominal dolorosa y edema blando en piernas. Con diagnóstico clínico de Neumonía y Sepsis de foco no aclarado se inició tratamiento que incluyó el inicio parenteral de los antibióticos Penicilina Cristalina, Gentamicina y Metronidazol.

Ante la no mejoría con el manejo inicial se remite a Hospital de III nivel donde, adicional a la sintomatología referida, la paciente refiere epigastralgia, dolor torácico izquierdo y tos esporádica en los días previos a su ingreso.

Evolución en Salas de Hospitalización

Los exámenes de ingreso (Tabla 1) mostraron en el cuadro hemático leucocitosis, anemia y trombocitopenia y alteración en la función renal. En la Radiografía de Tórax se evidenció derrame pleural izquierdo. La ecografía abdominal reportó hepatomegalia discreta, nefropatía con incremento de ecogenicidad renal. Neumonía y atelectasia basal posterior izquierda mas derrame pleural. Se inició

Ceftriaxona (1 gr BID) (Tabla 2) y se solicitó valoración por Neumología y Medicina Interna.

El deterioro respiratorio se hizo progresivo, la toracentesis fue hemorrágica y el examen clínico del momento reveló hipoventilación de los dos tercios inferiores del hemitórax izquierdo y fremito negativo. Se sospecha Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), se practica drenaje cerrado por toracostomía el cual comprobó el carácter hemorrágico del exudado.

Tabla 1. Hallazgos de laboratorio solicitados durante el ingreso*

Quim	Vlr	Quim	Vlr	Quim	Vlr
BUN	69	WBC	14,5	Hcto	30
Creat	3,3	N %	86	Plaq	62100
Na+	126	L%	6	RDW	16
K+	4,7	HB	9	VCM	73

* Nota: se omiten las unidades de referencia

Tabla 2. Antibioticoterapia empleada.

	Inicio ¹	Terminación ²
Penicilina Cristalina	1	1
Gentamicina	1	1
Metronidazol	1	1
Ceftriaxona	1	14
Meropenem	15	28
Ampicilina-Sulbactam	28	31
TMS	28	31
Vancomicina	30	31
Fluconazol	11	28

1. Día de hospitalización en el cual inicia administración del medicamento.

2. Día de hospitalización en el cual finaliza administración del medicamento

Ante la sospecha de neoplasia pulmonar, la tomografía simple del tórax solicitada al día siguiente de su ingreso reportó: colección pleural a nivel de los 2/3 inferiores, colección pleural tabicada izquierda. Engrosamiento pleural izquierdo en el nivel del tercio medio y masa pulmonar. Engrosamiento pleural basal derecho con colección laminar pleural a este nivel, área de consolidación y atelectasia del parénquima pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo. Compromiso parenquimatoso nodular basal derecho que se debe revalorar para descartar compromiso infeccioso versus infiltrativo secundario.

Las valoraciones sucesivas por las diferentes especialidades sugieren además síndrome paraneoplásico lupus like. Se considera valoración por cirujano de tórax para estudio diagnóstico y tratamiento de la probable neoplasia pulmonar.

Se agregó Fluconazol 1g/día y metilprednisolona a la terapia instaurada. El primer reporte de *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* fue obtenido al décimo día de hospitalización (Tabla No 3).

Tabla 3. Reporte de antibiograma cultivo pleural para *Acinetobacter baumannii**

Antibiótico	Sensibilidad/ Resistencia
Amikacina	≥ 64 R
Ampicilina	≥ 32 R
Ampicilina sulbactam	≥ 32 R
Cefepime	≥ 32 R
Cefotaxime	32 R
Ceftazidime	≥ 32 R
Cefalotina	≥ 32 R
Ciprofloxacina	≥ 4 R

Gentamicina	≥ 16 R
Imipenem	≤ 4 S
Meropenem	≤ 2 S
Nitrofurantoina	≥ 128 R
Piperacilina	≥ 256 R
Piperacina-tazobactam	16 S
TMP-SMX	20 S

*Un valor de X-se considera sensible Un valor mayor o igual a X se considera resistente.

El día 11 de hospitalización presenta como diagnósticos probables: 1. C.A metastásico pulmonar 2. NAC 3. Derrame pleural 4. Síndrome paraneoplásico. 5. Postoperatorio de toracostomía – Fístula bronco-pleural.

El reporte Anti-DNA positivo confirma el diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico (LES) y deja en entredicho el de neoplasia pulmonar. Nefrología confirma diagnóstico de nefritis lúpica caracterizado por una elevación progresiva de las pruebas de función renal y cifras elevadas de presión arterial. Se inicia Meropenem y Ciclofosfamida (este último se dio por dos días).

Ante el progresivo deterioro clínico y radiológico del cuadro respiratorio y el persistente drenaje entre purulento, achocolatado o seroso por el tubo de tórax, acompañado de aire en moderada cantidad se decide traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos el día 21 de su hospitalización.

Evolución en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

La paciente es sometida a intubación orotraqueal (IOT), secundario a gasimetría que muestra trastorno severo de la oxigenación y acidosis

metabólica. Se ordena pleurodesis con Yodopovidona. El reporte del antibiograma del momento muestra *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter baumannii* y colonización fúngica de la orina (Tabla 4). Se realiza diagnóstico de Sepsis de origen pulmonar-Empiema por *Acinetobacter baumannii*, LES con compromiso neurológico, pulmonar, renal y hematológico.

Evolución tórpidas, nula mejoría pulmonar, fístula broncopleurales de alto gasto, febril, con altos parámetros de ventilación mecánica y de terapia antibiótica. Se aísla MRSA y *Acinetobacter* en líquido pleural. Se inicia Ampicilina-Sulbactam 6gr/día en infusión continua más Trimetoprim-Sulfametoxazol 480mg QID y se suspende Meropenem y Fluconazol (Tabla 2).

Una nueva radiografía de tórax reporta infiltrados intersticiales reticulares peribronquiales centrales bilaterales, junto con compromiso nodular ampliamente distribuido en campo pulmonar derecho. Con aumento difuso en la densidad del parénquima. Opacidad parenquimatosa basal izquierda en probable contexto de contusión pulmonar. Se valora por Cirugía General quien considera la realización de toracotomía de limpieza en cuanto se estabilice a la paciente. Una nueva valoración por neumología sugiere tratamiento con Linezolid.

Tabla 4. Reporte de antibiograma cultivo pleural.

Antibiótico	Staphyloc.	A. baum.
Amikacina		>= 64 R
Amoxicilina-CA	>= 8 R	
Ampicilina	>= 16 R	>= 32 R
Amp-Sulb		>= 32 R
Bleee	Pos +	
Cefazolina	>= 32 R	
Cefepime		>= 32 R
Cefotaxime		>= 64 R
Ceftazidime		>= 32 R
Ciprofloxacina	>= 4 R	>= 4 R
Clindamicina	>= 8 R	
Eritromicina	>= 8 R	
Gentamicina	>= 16 R	>= 16 R
Imipenem		>= 16 R
Meropenem		>= 16 R
Nitrofurantoina	32 S	>= 128 R
Oxacilina	>= 8 R	
Penicilina G	>= 16 R	
Piperacilina		> 256 R
Piperac-Tazobac		> 128 R
Tetraciclina	<= 15	
TMP-SMX	<= 10 S	>=320
Vancomicina	<0,5 S	
Linezolid	<= 2 S	

*Un valor de ---se considera sensible . Un valor mayor o igual a...se considera sensible

Presenta episodios de desaturación e hipotensión prolongados. Con diagnóstico de Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) secundaria a sepsis de origen pulmonar causada por gérmenes multirresistentes presenta episodio de taquicardia ventricular y posterior paro cardiorrespiratorio el cual es refractario a maniobras de reanimación cardiopulmonar.

Patogenia

El *Acinetobacter baumannii* es un cocobacilo gram negativo. Se usa el

término *Acinetobacter calcoaceticus* o *A. baumannii* complex porque integra las diferentes especies del mismo (5). Es un patógeno oportunista difícil de tratar por su habilidad de acumular diversos mecanismos de resistencia a todos los antibióticos disponibles en el mercado (6).

Es conocida su capacidad para sobrevivir en variados ambientes. Su hábitat natural son el agua y el aceite, pero se han aislado cepas en comida, artrópodos y el ambiente (7). Incluso puede sobrevivir en superficies inertes, húmedas y secas por períodos prolongados. En los seres humanos este organismo puede colonizar piel, heridas, los tractos respiratorio y gastrointestinal (3, 5, 8).

Existen algunos factores de riesgo inherentes al huésped y al ambiente que favorecen la colonización e infección por AB. Se han identificado algunos como la estancia hospitalaria prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la realización de procedimientos invasivos tales como cirugía reciente, cateterización vascular central, traqueostomía, ventilación mecánica y nutrición enteral.

Con respecto al uso previo de antibióticos, se han reportado infecciones severas por AB en pacientes que han recibido cefalosporinas de tercera generación, fluorquinolonas o carbapenémicos (9).

El *A. baumannii* muestra un patrón epidemiológico de diseminación caracterizado por la aparición rápida de cepas multirresistentes y la predominancia de una de ellas. (10).

Su presencia siempre obliga a investigar la transmisión cruzada de clones secundaria a una falla en el lavado de manos y barreras de contacto (11). Lo alarmante es que hasta un tercio de los trabajadores hospitalarios porten el cocobacilo en sus manos, diseminando así el microorganismo por los diferentes servicios y afectando a un grupo de pacientes especiales (inmunosuprimidos) (3).

Durante las últimas tres décadas el *Acinetobacter baumannii* ha pasado de ser un organismo de patogenicidad cuestionable a un importante agente infeccioso en los hospitales alrededor del mundo (12). De acuerdo con un informe del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY, las tasas de resistencia son más altas en países latinoamericanos que en aquellos de Europa o en Estados Unidos (13).

En Colombia, el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) desarrolló un sistema de vigilancia en 10 hospitales de tercer nivel el cual reconoció que el *A. baumannii* presentó los porcentajes más altos de multirresistencia, e incluso a los carbapenémicos de forma importante (11). Durante el 2005, la tasa de resistencia a carbapenémicos en los hospitales de tercer nivel fue de aproximadamente 40% (13).

Desarrollo de resistencia

Los mecanismos de resistencia frecuentemente expresados en las cepas nosocomiales del

Acinetobacter incluyen β -lactamasas mediadas por genes, alteración en los canales de la pared celular (porinas) y bombas de exclusión.

Con respecto al primero, las β -lactamasas AmpC son cefalosporinas codificadas a nivel cromosómico intrínsecas a todos los *A. baumannii*. Usualmente tienen un bajo nivel de expresión que no genera resistencia clínicamente significativa. Sin embargo, la inserción de una secuencia promotora (ISAbal1) antes del gen (*ampC*) aumenta la producción de β -lactamasas y causa limitaciones en el tratamiento. (14). Clínicamente lo más desconcertante ha sido la aparición de β -lactamasas adquiridas, incluyendo metalo- β -lactamasas y β -lactamasas de serina las cuales le confieren resistencia a los carbapenémicos (15).

En cuanto a los canales celulares (porinas) de AB no se encuentran bien caracterizados. Se sabe que la expresión reducida o mutación de las porinas en la bacteria puede entorpecer el paso de antibióticos β -lactámicos al espacio periplásmico. Por último, el mecanismo de sobreexpresión de las bombas de exclusión contribuye a disminuir la concentración de antibióticos en el espacio periplásmico de β -lactámicos, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, algunos desinfectantes y tigeciclina (16).

Todos estos mecanismos dotan al *A. baumannii* de una gran capacidad de adaptación y resistencia a múltiples antibióticos.

Adicionalmente, AB puede volverse resistente a quinolonas a través de mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* y a Aminoglicosidos al expresar enzimas modificadoras de estos (15).

El clon descrito en el caso clínico objeto de éste artículo, corresponde a la cepa de *A. baumannii* identificada con el gen de resistencia blaOXA-23 codificado cromosómicamente. Las OXA beta-lactamasas, son usualmente fuertes penicilinasas con capacidad de hidrolizar cefalosporinas de última generación y carbapenémicos. Esta cepa fue aislada por primera vez en 1985 en la ciudad de Edimburgo, Escocia antes de la aparición de los carbapenémicos (17). Desde entonces se han aislado cepas resistentes a estos medicamentos a lo largo del mundo (13). Algunas de ellas con oxacilinasas adquiridas cromosómicamente (OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-40, OXA-58) , por plásmidos (OXA-23, OXA-58) o naturales de la bacteria (OXA-51) (17).

Alternativas de tratamiento

Las infecciones causadas por cepas no resistentes de *A. baumannii* usualmente son tratadas con cefalosporinas de amplio espectro con o sin inhibidor de β -lactamasas. Una alternativa es el uso de carbapenémicos en monoterapia o combinado con aminoglicósidos (18). Para las infecciones causadas por cepas multirresistentes, las opciones terapéuticas son más limitadas. Los agentes con mayor actividad in-vitro son las polimixinas B y E (colistina) (19, 20).

Adicionalmente, la Minociclina, y particularmente su derivado, la Tigeciclina, ha mostrado una importante actividad terapéutica a pesar de no haber suficiente evidencia clínica específica contra el *A. baumannii* (21). Sin embargo, reportes recientes ya informan resistencia a este medicamento (19, 20).

Discusión

Hoy en día siguen existiendo dudas sobre la patogenicidad del *Acinetobacter baumannii*. Para algunos autores, es considerado un organismo colonizador más que una bacteria causante de infección (5, 17). Lo cierto es que cada vez se hace más frecuente la aparición de nuevos brotes en los hospitales del mundo, en especial, los de América Latina. Cada vez aumenta la mortalidad y los costos asociados a infección por esta bacteria (22).

Lo que más llama la atención de este microorganismo es la capacidad de volverse resistente a la mayoría de antibióticos disponibles en el mercado debido a sus múltiples mecanismos de resistencia adquiridos. por tal razón, ha sido llamado un organismo “naturalmente transformable”(5,13,17)

En el caso clínico, se puede encontrar varios factores de riesgo asociados a la colonización e infección por *A. baumannii*, sin embargo, se destaca que la patología de base (lupus) pudo tener gran influencia en el curso del cuadro.

Entre las limitaciones estuvieron la imposibilidad de contar con las imágenes diagnósticas de la paciente

por lo que se tomo en cuenta solo los reportes escritos de los mismos. Los autores no presentaron conflicto de intereses.

Prevenir la resistencia bacteriana es una labor de todos. El primer paso, esta en tomar conciencia de la situación actual. Es necesario promover la cultura del uso racional de antibióticos y educar tanto al cuerpo medico como a los usuarios del sistema de salud en cuanto al manejo de estos medicamentos. Hasta tanto no se cumplan estas medidas y se restrinja la libre venta y circulación de antimicrobianos en el mercado, seguiremos perdiendo la batalla.

Recomendaciones

La presentación de un caso fatal de infección por AB en una paciente vulnerable obligan, además de la presentación y difusión del caso, a la exposición de una serie de recomendaciones tendientes a controlar los brotes epidémicos y los modos de transmisión:

- Es imperativa la adopción de un protocolo de uso racional de antibióticos de amplio espectro (tales como fluoroquinolonas o carbapenémicos) y la toma de decisiones en lo que respecta a la restricción y cuarentena de algunos de ellos en concordancia con su perfil de resistencia local.
- Cumplimiento y seguimiento estricto de las normas de lavado de manos del recurso humano del hospital, especialmente el que labora en áreas críticas y los de

limpieza y esterilización de ambientes hospitalarios.

- Reporte oportuno y riguroso de toda la información de brotes de resistencia y contrastación de los hallazgos con experiencias similares del nivel nacional e internacional mediante la inclusión de la institución de salud en los Grupos de Vigilancia y Control de Infección y resistencia bacteriana del nivel Nacional e internacional (13, 17, 21).

Agradecimientos

A Carmen Elisa Llano Uribe, bacterióloga. Catalina Lopez y Marleny Aguirre, auxiliares administrativas.

Referencias

1. **Organización Panamericana de Salud.** OPS/HCP/HCT/139/99. Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en Las Américas. Plan estratégico de vigilancia de la resistencia a los antibióticos. Enero 1999. Consultado: Agosto 20, 2008. Disponible en: www.paho.org/Spanish/AD/DPC/C/D/PlanRegionalParaguay.pdf
2. **Gómez J, García Vázquez E, Ruiz Gómez J.** Significación clínica de las resistencias bacterianas: una perspectiva histórica (1982-2007). *Rev Esp Quimioter.* 2008; 21: 115-22.
3. **Siegel RE.** Emerging Gram-Negative Antibiotic Resistance: Daunting Challenges, Declining Sensitivities, and Dire Consequences. *Respir Care* 2008; 53: 471-9.
4. **Isaza CA, Isaza G, Fuentes J, Marulanda T.** Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. Quinta edición. Pereira; Postergraph; 2008. p. 365-6.
5. **Munoz-Price LS, Weinstein RA.** Acinetobacter Infection. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1271-81.
6. **Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP.** Multicity outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50:2941-5.
7. **Fournier PE, Richet H.** The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:692-9.
8. **Rodríguez-Baño J, Bonomo RA.** Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: "Eyes Wide Shut"? *Enferm Infecc Clin.* 2008; 26: 185-6.
9. **Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, et al.** Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* 2005; 31:649-55.
10. **Villegas MV, Hartstein AI.** Acinetobacter outbreaks, 1977-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24:284-95.
11. **Miranda MC, Pérez F, Zuluaga T, Olivera MR, Correa A, Reyes SL, Villegas MV et al.** Resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en unidades de cuidado intensivo en hospitales de Colombia, WHONET 2003, 2004 y 2005. *Biomedica.* 2006; 26:424-33
12. **Dima S, Kritsotakis EI, Roubelaki M, et al.** Device-

- associated nosocomial infection rates in intensive care units in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28:602-5.
13. **Villegas MA, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzman AM, Woodford N, Livermore D, Quinn JP, et al.** Dissemination of *Acinetobacter baumannii* Clones OXA-23 Carbapenemase in Colombian Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:2001-4.
 14. **Poirel L, Nordmann P.** Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12:826-36.
 15. **Bonomo RA, Szabo D.** Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:Suppl 2:S49-S56.
 16. **Peleg AY, Adams J, Paterson DL.** Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 2065-9.
 17. **Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA.** Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Agents Chemother.* 2007; 52:3471-84.
 18. **Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D.** Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:758-9.
 19. **Linden PK, Paterson DL.** Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator- associated pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:Suppl 2:S89-S94.
 20. **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.
 21. **Karageorgopoulos DE, Falagas ME.** Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8:abs:751-62.
 22. **CIDEIM.** Impacto clínico y económico de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistentes en trece hospitales de tercer nivel en Colombia. Informe de resistencia antibiótica enero-diciembre 2007.