Bacteriemias causadas por *Acinetobacter* spp. y resistencia a carbapenemes*

Bacteremias by Acinetobacter *spp. and carbapenems resistance*

Carlos Hernán Rodríguez [1], Marcela Nastro[2], Beatriz Weyland [2], Mirta Losada[2], Carlos Vay[3], Angela Famiglietti[4]

1. Bioquímico. Especialista en Bacteriología Clínica.
2. Bioquímica. Especialista en Bacteriología Clínica.
3. Doctor en Bioquímica.
4. Doctora en Bioquímica.

* Laboratorio de Bacteriología, Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se analizaron retrospectivamente las bacteriemias causadas por *Acinetobacter* spp. en pacientes internados en el Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, entre enero de 2002 y junio de 2008. El porcentaje de bacteriemias resistente a los carbapenemes se elevó desde 50% en el año 2002 a 70% en los años 2007-2008. Los factores de riesgo estadísticamente significativos asociados con la adquisición de bacteriemias causadas por *Acinetobacter* spp. resistente a los carbapenemes son: tratamiento previo con carbapenemes ($p<0,05$), internación en la unidad de cuidados intensivos ($p<0,05$), y bacteriemias polimicrobianas ($p<0,05$). Colistin, minociclina y tigeciclina fueron activos frente a la totalidad de los aislamientos estudiados mientras que sulbactam, cefepime, amicacina, gentamicina y levofloxacina fueron más activos frente a los aislamientos sensibles a los carbapenemes.

Palabras clave: ***Acinetobacter* * resistencia a carbapenemes * terapia intensiva * bacteriemias * factores de riesgo**

Summary

The incidence, risk factors and susceptibility of Acinetobacter *bacteremia in patients from Hospital de Clinicas, University of Buenos Aires, were retrospectively analysed. One hundred and one patients were evaluated between 2002 and 2008. An increasing resistance to carbapenem in bacteremia was observed, rising from 50% in 2002 to 70% in 2007-2008. Significative risk factors for the acquisition of imipenem resistance* Acinetobacter *bacteremia included: previous use of imipenem ($p<0.05$), intensive care units stay ($p<0.05$), and polimicrobial bloodstream ($p<0.05$). Minocycline, tigecycline and colistin were active in all strains whereas sulbactam, cefepime, amikacin, gentamicin and levofloxacin showed a better activity among imipenem-susceptible isolates.*

Keys words: **Acinetobacter** **** carbapenems resistance * critical care * bloodstream * risk factors***

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
Incorporada al Chemical Abstract Service.
Código bibliográfico: ABCLDL.
ISSN 0325-2957
ISSN 1851-6114 en línea
ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Introducción

En los últimos años las infecciones por *Acinetobacter* spp. aumentaron de manera considerable (1)(2). En relevamientos nacionales se encuentra entre los principales responsables de infecciones nosocomiales y entre los tres agentes más frecuentes de neumonías intrahospitalarias. Este aumento en la incidencia se agrava por un constante incremento de la resistencia a los antibióticos. En un estudio multicéntrico, el 48,4% de los aislamientos fue resistente a los carbapenemes y en un alto número de casos sólo permanecieron sensibles a polimixinas, tetraciclinas y sus derivados (3). Las bacteriemias por *Acinetobacter* spp. se asocian a focos respiratorios, urinarios y a la presencia de catéteres y en su gran mayoría son de adquisición hospitalaria (4-6). Debido a ello, los factores de riesgo asociados a infecciones severas causadas por *Acinetobacter* spp. pueden variar en los diferentes países influidos por características hospitalarias, culturales y uso de distintos antibióticos, por lo que es indispensable vigilar la evolución de la resistencia a los antimicrobianos y evaluar las actividades de viejos y nuevos antibióticos. En este trabajo se evaluó la incidencia de bacteriemias causadas por *Acinetobacter* spp. multirresistentes, su perfil de sensibilidad a los antimicrobianos y los factores de riesgo asociados a la adquisición de *Acinetobacter* spp. resistentes a los carbapenemes.

Materiales y Métodos

Se estudiaron retrospectivamente las bacteriemias causadas por *Acinetobacter* spp. en pacientes atendidos en el Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires entre enero de 2002 y junio de 2008. Los hemocultivos fueron procesados mediante el sistema BacT-AlerT.

Los aislamientos fueron identificados según los esquemas convencionales y la sensibilidad a los antimicrobianos se determinó por el método semicuantitativo de Marcenac *et al.* (7). Los materiales clínicos y los resultados se analizaron mediante las bases de datos del Sistema Informático de Resistencia (SIR) de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC) y del *software* BacT- AlerT.

Para evitar introducir en el estudio posibles contaminaciones sólo se incluyeron aquellas bacteriemias en las que se documentaron microbiológicamente *Acinetobacter* spp. en otros materiales clínicos analizados en un lapso no mayor a las 48 horas o si se recuperó este microorganismo en una nueva serie de hemocultivos dentro de los 7 días de haberse efectuado la toma de las primeras muestras. Los resultados se analizaron mediante la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. El grado de significación estadística fue del 5% ($p<0,05$).

Resultados

En el período estudiado se registraron 221 bacteriemias por *Acinetobacter* spp. de las cuales sólo 101 cumplieron con los criterios de inclusión. Los principales focos fueron: respiratorio (60,3%) y catéter (28%). En 18 pacientes *Acinetobacter* spp. fue aislado de bacteriemias mixtas. Los microorganismos acompañantes más frecuentes fueron: *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae.*

En la Figura 1 se observa la disminución en el número de casos de bacteriemias causadas por *Acinetobacter* spp. y a su vez el aumento en la incidencia de aislamientos resistentes a los carbapenemes desde un 50% en los primeros años hasta ubicarse por encima del 70% en los años posteriores a 2004.

Los porcentajes de sensibilidad a cada antimicrobiano en los aislamientos sensibles y resistentes a carbapenemes se muestran en la Tabla I. Colistin, minociclina y tigeciclina fueron activos en la totalidad de los casos, independientemente de la sensibilidad a los carbapenemes, mientras que sulbactam, ceftazidima, cefepima, levofloxacina y los aminoglucósidos presentaron mayor actividad en los aislamientos sensibles a imipenem.

En la Tabla II se observan los factores asociados a las bacteriemias por *Acinetobacter* spp. resistentes a los carbapenemes. Sólo el tratamiento previo con imipenem, la internación en la unidad de cuidados intensivos y las bacteriemias polimicrobianas se asociaron en forma estadísticamente significativa con los aislamientos resistentes.

Discusión y Conclusiones

Las bacteriemias por *Acinetobacter* spp. representaron, en el periodo de tiempo estudiado, el 15% de las provocadas por bacilos gramnegativos y en frecuencia se ubicaron en cuarto lugar detrás de *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa.* Los siguientes factores (comunes a otras infecciones nosocomiales) han sido señalados como predisponentes para las infecciones por *Acinetobacter* spp.: edad avanzada, estadía prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI), inmunosupresión, cirugía, enfermedad pulmonar, terapia antimicrobiana, sometimiento a procedimientos invasivos, ventilación mecánica por respirador, presencia de catéteres y /o tubos endotraqueales (4)(6)(8).

La presencia de catéteres, ventilación mecánica, la neumonía como foco y el tratamiento previo con carbapenemes fueron más frecuentes en forma significativa en pacientes con bacteriemias por *Acinetobacter* spp. al ser comparados con aquellos en los que se aisló *K. pneumoniae*, según un estudio comunicado por Robensshtok *et al.* (9). Los factores de riesgo para la adquisición de *Acinetobacter* spp. se identificaron a partir de brotes epidémicos. En si-

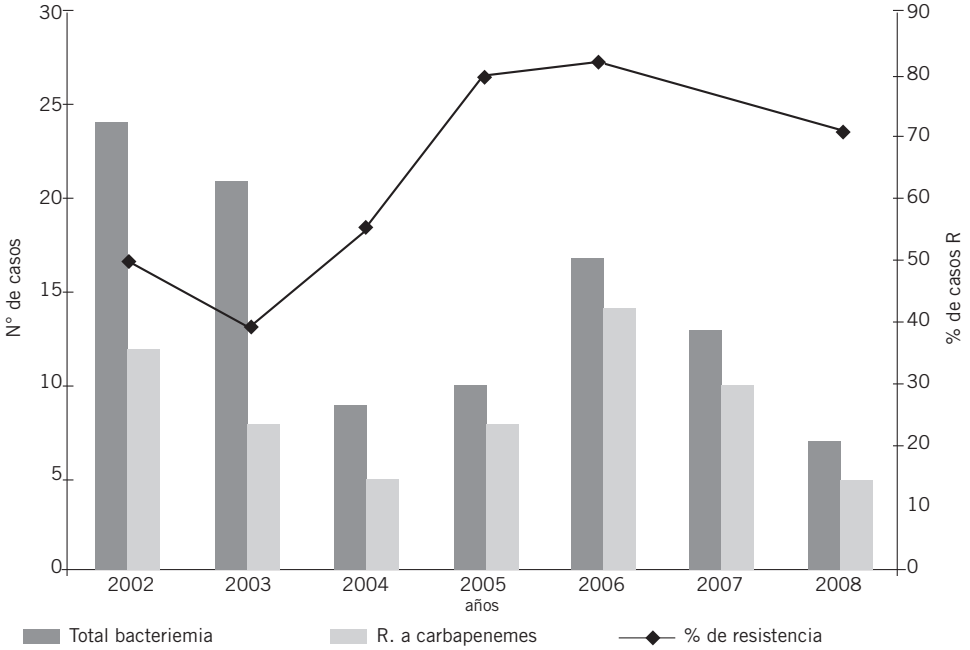

Figura 1. *Incidencia de las bacteriemias causadas por* Acinetobacter *spp. en pacientes internados en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires entre enero de 2002-junio de 2008. Evolución de la resistencia a los carbapenemes.*

tuaciones endémicas como las que se observan en algunos hospitales del país, de manera más notable en las UCI, la enfermedad de base y la duración de la estadía en la UCI han podido ser identificadas como las principales causas de infección (10). En estas circunstancias la importancia de los reservorios ambientales es relativa y los pacientes ya colonizados (presión de colonización) constituyen los principales focos de diseminación (11). Falagas *et al.* (12) en una revisión de la literatura encontraron que las deficiencias en la implementación de un programa de control de infecciones y el uso de antimicrobianos de amplio espectro, específicamente cefalosporinas de tercera generación y carbapenemes, eran los factores de riesgo para el aislamiento de *Acinetobacter* spp. resistente a los carbapenemes, mientras que otros autores documentaron que la neutropenia y el empleo de cefalosporinas y quinolonas eran causas predisponentes (13) (14). En este trabajo, la internación en UCI ($p<0,05$), el uso previo de carbapenemes ($p<0,05$) y las bacteriemias mixtas ($p<0,05$) se encontraron fuertemente asociadas a las bacteriemias por *Acinetobacter* spp. resistentes a los carbapenemes. Los motivos por los cuales diferentes antibióticos influyen en la adquisición de *Acinetobacter* spp. resistentes a los carbapenemes estarían relacionados con los niveles de resistencia alcanzados por otros bacilos gramnegativos más virulentos (enterobacterias) en los distintos centros asistenciales (14).

Tabla I. *Porcentajes de sensibilidad a los diferentes antimicrobianos en los aislamientos de* Acinetobacter *spp. sensibles y resistentes a carbapenemes recuperados de bacteriemias de pacientes internados en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires entre los años 2002-2008.*

	% de sensibilidad							
	SUL	*FEP*	*AK*	*GEN*	*LEVO**	*MINO*	*TIGE***	*COL*
Ac resistentes a carbapenemes (62)	17,7	4,8	12,9	24,2	14,3	100	100	100
Ac sensibles a carbapenemes (39)	58,9	7,7	25,6	35,9	31,8	100	100	100

Ac: *Acinetobacter* spp. SUL: sulbactam, FEP: cefepime, AK: amicacina, GEN: gentamicina, LEVO: levofloxacina, MINO: minociclina, TIGE: tigeciclina, COL: colistin.
* Ensayado los años 2002-2004-2007-2008.
** Ensayado los años 2004-2007-2008.

Tabla II. *Factores asociados con bacteriemias causadas por aislamientos de* Acinetobacter *spp. sensibles y resistentes a carbapenemes recuperados de pacientes internados en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires entre los años 2002-2008.*

	% resistentes a carbapenem	*% sensibles a carbapenem*	*OR (95% IC)*	*p*
Sexo masculino	62,9	37,1	1,15 (2,55-0,51)	NS
Edad ≥ 60 años	62,5	37,5	1,17 (2,73-0,5)	NS
Período octubre-marzo	59,5	40,5	1,15 (2,55-0,51)	NS
Internación UCI	71,4	28,6	2,6 (5,78-1,16)	<0,05
Internación CM	51,5	48,5	0,54 (0,97-0,23)	NS
Foco respiratorio	66,1	33,9	1,67 (1,75-0,5)	NS
Foco catéter	65,5	34,5	1,28 (3,09-0,52)	NS
Bacteriemia mixta	83,3	16,7	3,8 (14,01-1,03)	<0,05
Tto. carbapenemen	94,7	5,3	15,5 (121,3- 1,9)	<0,05
Tto. cefalosporinas	61,9	38,1	0,99 (2,6-0,36)	NS

NS: no significativo, CM: Clínica médica, UCI: Unidad de cuidados intensivos, Tto.: tratamiento.

En el presente estudio la totalidad de las bacteriemias estudiadas fueron de adquisición intrahospitalaria y la mayoría ocurrieron luego de 14 días de hospitalización y fueron secundarias a infecciones respiratorias asociadas a asistencia respiratoria mecánica. Sólo 2 de los 11 casos de meningitis post-quirúrgicas diagnosticadas en el período estudiado fueron bacteriémicas.

Acinetobacter spp. también se caracteriza por la gran capacidad de adquirir mecanismos de resistencia a los anti microbianos (1)(2). En Argentina, el mecanismo endémico de resistencia a los carbapenemes es la presencia de carbapenemasas de clase D, mientras que las metalo-betalactamasas sólo se describieron esporádicamente en genomoespecies diferentes a *Acinetobacter baumannii*. En el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires se encontraron las carbapenemasas OXA-51 (intrínseca de *Acinetobacter* spp.), OXA-23 y OXA-58 de manera similar a lo informado en otros estudios nacionales (16)(17). Estas β-lactamasas de baja capacidad de hidrólisis afectan a imipenem y meropenem elevando la concentración inhibitoria mínima a valores entre 16-64 µg/mL. El aumento en los porcentajes de resistencia no sólo se observó en los carbapenemes sino también en otros antibióticos incluyendo en no β-lactámicos, tanto en aislamientos sensibles como resistentes a carbapenemes. Esto pone en evidencia que la resistencia es multifactorial e involucra a múltiples mecanismos algunos de los cuales fueron descritos en forma reciente (18).

Dentro de los antibióticos con mayor actividad, colistin ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de infecciones severas causadas por *Acinetobacter* spp. Levin *et al.* (19) comunicaron la evolución favorable en 7 de 9 pacientes con bacteriemias por bacilos gramnegativos sólo sensibles a colistin, sin embargo Wareham *et al.* (8) observaron que el uso de colistin (tratamiento apropiado según las pruebas de sensibilidad) no influía en la reducción de la mortalidad en las bacteriemias provocadas por *Acinetobacter* spp. resistentes a los carbapenemes (19). La resistencia a los polipéptidos es inusual en este medio. Por lo tanto, el uso de colistin sería adecuado en los centros asistenciales en los que la resistencia a carbapenemes es elevada. Tigeciclina es un nuevo derivado sintético de la tetraciclina (9-t-butil-glicilamido derivado de la minociclina), aprobado por la *Federal Drug Administration* de los Estados Unidos para ser empleado en el tratamiento de infecciones intraabdominales y de piel y partes blandas (20). Sin embargo, en la Argentina, debido a la hiperendemia causada por *A. baumannii* resistente a los carbapenemes, el 61% de las prescripciones de este antibiótico se realizan para el tratamiento de las neumonías asociadas a asistencia respiratoria mecánica (21). En las bacteriemias, la utilidad de este antibiótico es cuestionada debido a que la óptima acción se logra manteniendo la concentración por encima de la CIM, por lo menos durante el 50-75% del tiempo entre dosis. Con tigeciclina la concentración alcanzada en suero es de alrededor de 0,06 µg/mL si se administra la dosis habitual. Scheetz *et al.* demostraron mediante curvas de letalidad que cepas con CIM de 1 µg/mL presentaban recrecimiento a las 4 h cuando las concentraciones usadas se encontraban entre 0,125 y 0,06 µg/mL (22). Por esta situación tigeciclina no podría recomendarse en infecciones bacteriémicas por *Acinetobacter* spp. que presenten una CIM ≥1 µg/mL. Por otra parte, los valores de CIM 50% de tigeciclina en *Acinetobacter* spp. sensibles o resistentes a carbapenemes son cercanos a 1 µg/mL. Peleg *et al.*(23) describieron el fracaso del tratamiento por la selección de mutantes en dos pacientes con bacteriemias causadas por *A. baumannii* con CIM elevadas posiblemente debido a mecanismos de eflujo (23). Coincidentemente, Schafer *et al.* (24) comunicaron la erradicación microbiológica de *A. baumannii* del 80% de los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a asistencia respiratoria mecánica tratados con tigeciclina asociada a otro antibiótico. Sin embargo, en 1 de 3 pacientes en los que también se documentó la bacteriemia hubo fracaso de tratamiento (24). Sulbactam, por

su parte, ha demostrado eficacia equivalente a imipenem en el tratamiento de bacteriemias aun en aquellos aislamientos resistentes a carbapenemes, pero los altos porcentajes de resistencia en los últimos años disminuyen la utilidad del mismo (1)(2). Las asociaciones más usadas frente a *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenemes son: colistin-rifampicina, colistin-minociclina y colistin-imipenem. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado la capacidad de diferentes asociaciones de antibióticos para prevenir la emergencia de mutantes resistentes. En *Acinetobacter* spp. se ha descrito heterorresistencia (presencia de subpoblaciones con valores de CIM superiores a la mayoría de la población) a colistin e imipenem. La causa y el significado clínico de la heteroresistencia no siempre está bien establecida. El pasaje de un aislamiento heterorresistente a uno resistente es un fenómeno infrecuente, al menos en el caso de colistin. Aunque poco se conoce acerca de los factores de riesgo que ayudan a esa selección, la monoterapia sería uno de ellos (25). Sin embargo, varios autores no observan ninguna disminución en la morbi-mortalidad en los tratamientos combinados. Debido a esta circunstancia las asociaciones de antimicrobianos no están totalmente aceptadas en el tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter* spp. (26)(27).

En conclusión, el aumento de las infecciones severas por *Acinetobacter* spp. es un fenómeno observado globalmente (1)(2) y la diseminación en el medio hospitalario tiene lugar, en mayor medida, por contacto a través de las manos y material inerte contaminado. La resistencia a carbapenemes dificulta su tratamiento y tiene impacto en la sobrevida de los pacientes, días y costos de internación, siendo el colistin la droga más adecuada en las bacteriemias, a pesar de sus efectos adversos. La gran capacidad de *Acinetobacter* spp. para persistir en el medio hospitalario, así como de adquirir y transmitir mecanismos de resistencia a otros microorganismos refuerza la idea que sólo políticas de control de infecciones adecuadas y permanentes permitirán controlar la diseminación de *Acinetobacter* spp.

CORRESPONDENCIA

CARLOS HERNÁN RODRÍGUEZ
Hospital de Clínicas José de San Martín
Departamento de Bioquímica Clínica
Córdoba 2351
(1120) CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina
Tel.: (54-11)45028597
Fax: (54-11)5950-8694
E-mail: Carlos_HernanRodriguez@hotmail.com.ar

Referencias bibliográficas

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson D. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008; 21: 538-92.
2. 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.
3. Bantar C, Famiglietti A, Radice M, Quinteros M, the SIR participants group. A 7-year national survey on bacterial resistance in bronchoalveolar lavage from patients hospitalized in Argentina. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 60: 65-9.
4. Munoz –Price L, Weinstein R. *Acinetobacter* infection. N Engl J Med 2008; 358: 1271-81.
5. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-65.
6. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005 ; 11: 868-73.
7. Marcenac F, Fernandez A, Herran I, Civalero T. Semi-quantitative determination of resistrance in agar. Arzneimittelforschung 1978; 28: 582-5.
8. Wareham DH, Bean DC, Khana P, Hennessy EM, Krahe D, Millar M. Bloodstream infection due *Acinetobacter* spp. Epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 7: 607-12.
9. Robensshtok E, Paul M, Leibovici L, Fraser A, Pitilik S, Ostfeld I, *et al*. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcome. J Hosp Infect 2006; 64: 282-7.
10. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Insuasti J, Olaechea P, Cerda E, Castillo F, *et al*. Infecciones por *Acinetobacter* spp. en pacientes críticos en UCI. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 533-9.
11. Martinez-Pellus A, Ruiz Gomez J, Sánchez F, Cordoba E, Fernández Lozana J. Incidencia de la colonización e infección por *Acinetobacter baumannii* en una UCI con situación de endemia. Análisis de factores de riesgo mediante un estudio de vigilancia. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 5: 194-9.
12. Falagas M, Kopterides. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. J Hosp Infect 2006; 64: 7-15
13. Kim YA, Choi JY, Kim CK, Kim CO, Kim MS, Choi SH, *et al*. Risk factors and outcomes of bloodstream infections with metallo-beta-lactamase- producing *Acinetobacter*. Scand J Infect Dis 2007; 7: 1-7.
14. Kopterides P, Koletsi PK, Michalopoulos A, Falagas ME. Exposure to quinolones is associated with carbapenem resistance among colistin-susceptible *Acinetobacter baumannii* blood isolates. Int J Antimicrob Agents 2007; 5: 409-14.
15. Rodríguez CH, Juárez J, de Mier C, Pugliese ML, Blanco G, Vay C, *et al*. Resistencia a antibióticos de bacilos gram negativos aislados en unidades de cuidados intensivos.

Análisis comparativo de dos años (1998-2001) Medicina (Buenos Aires) 2003; 63: 21-7.
16. Merkier AK, Centron D. *bla*oxa-51-type β-lactamase genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii.* Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 110-3.
17. Rodríguez CH, Bombicino K, Granados G, Vay C, Famiglietti A. Epidemiología molecular de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* de la unidad de cuidados intensivos del Hospital universitario. Medicina (Buenos Aires) 2008; (68) Supl.1: 26.
18. Pasteran F, Rapoport M, Petroni A, Faccone D, Corso A, Galas M, *et al*. Emergence of PER-2 and VEB-1a in *Acinetobacter baumannii* Strains in the Americas. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50 (9): 3222-4.
19. Levin AS, Barone A, Penco J, Santos M, Marinho I, Arruda E, *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.
20. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? J Antimicrob Chemother 2005 Oct; 56(4): 611-4.
21. Curcio D, Fernandez F, Duret F. Uso inicial de tigeciclina en Argentina. Rev Chil Infect 2007; 24(6): 497-9.
22. Scheetz MH, Qi C, Warren JR, Postelnick MJ, Zembower T, Obias A, *et al*. *In vitro* activities of various antimicrobials alone and in combination with tigecycline against carbapenem-intermediate or -resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(5): 1621-6.
23. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, Adams J, Sethi J, Capitano B, *et al*. *Acinetobacter baumannii* bloodstream while receiving tigecycline: a cautionary report. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 128-31.
24. Schafer J, Gaff D, Stevenson K, Mangino J. Early experience with tigecyline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Pharmacotherapy 2007; 27: 980-7.
25. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, *et al*. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii.* Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2946-50.
26. Luna C, Aruj P. Nosocomial *Acinetobacter* pneumonia. Respirology 2007; 12: 787-91.
27. Tan CH, Li J, Nation R. Activity of colistin against heteroresistant *Acinetobacter baumannii* and emergence of resistance in an *in vitro* pharmacokinetic /pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3413–5.

Aceptado para su publicación el 16 de febrero de 2010.