
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acinetobacter un patógeno actual

An actual pathogen Acinetobacter

Dr. Jaime Rada Cuentas*

Resumen

Acinetobacter (inmóvil) es un cocobacilo Gram (-) que durante las tres últimas décadas, emerge desde un organismo de patogenicidad cuestionable a un agente infeccioso importante en todos los hospitales del mundo, sobre todo en pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En casi el 100% de las muestras de suelo y agua se logra cultivar *Acinetobacter*, también es aislado de muchos alimentos, varios de ellos congelados. En los hospitales por su cualidad de sobrevivir en objetos inanimados húmedos o secos es identificado en el aire, equipamiento nosocomial y material de uso médico. Asimismo, *Acinetobacter* se desarrolla a partir de numerosas fuentes humanas, incluida la piel, el esputo, la orina, las heces y secreciones vaginales. La transmisión de esta bacteria en los sistemas de salud se produce porque de rutina no se realiza, un apropiado lavado de manos y desinfección del mobiliario de los equipos médicos y superficies hospitalarias en áreas próximas al paciente. *Acinetobacter* produce el 3 a 7% de las neumonías hospitalarias y el 1 a 2% de las bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares, sitios de infección quirúrgica, infecciones del tracto urinario y tiene la capacidad de producir infecciones supurativas en casi cualquier sistema del organismo. Al igual que otras infecciones oportunistas por gramnegativos, los múltiples mecanismos de resistencia han hecho difícil el tratamiento de este agente infeccioso. Por ello, la elección del tratamiento empírico debe basarse de acuerdo a la epidemiología local y en el riesgo que tiene el paciente para adquirir una cepa resistente. Entre las estrategias para evitar la resistencia antimicrobiana, se destaca la prevención de las infecciones asociadas con el personal de salud, optimización del diagnóstico, tratamiento antimicrobiano apropiado y precaución de la transmisión cruzada de patógenos resistentes. Por la habilidad que posee *Acinetobacter* para sobrevivir durante semanas en condiciones de sequedad, es esencial la desinfección rutinaria del equipo médico y superficies que fueron tocadas por el personal de salud para prevenir la transmisión al paciente susceptible.

Palabras clave:

Rev Soc Bol Ped 2016; 55 (1): 29-48: *Acinetobacter*, infecciones nosocomiales, resistencia bacteriana.

Abstract

Acinetobacter (still) is a Gram (-) cocobacillus during the last three decades, emerging from a microorganism of questionable pathogenicity to an important infectious agent in hospitals around the world, especially in patients in intensive care units (ICU). In almost 100% of the samples of soil and water is achieved cultivating *Acinetobacter*, it is also isolated from many foods, several of them frozen. In hospitals for their quality to survive in wet or dry inanimate objects is identified in the air, nosocomial equipment and medical material. It also develops *Acinetobacter* from numerous human sources, including skin, sputum, urine, feces, and vaginal secretions. The transmission of these bacteria in health systems occurs because not routine, proper hand washing and disinfection of furniture medical equipment and hospital surfaces in areas near the patient is performed. *Acinetobacter* produces 3 to 7% of pneumonias and 1 to 2% nosocomial of bacteremia associated with intravascular catheters, surgical sites infection, urinary tract infections and has the ability to produce suppurative infections in almost any organ system. Like other opportunistic gram-negative infections, multiple resistance mechanisms have made it difficult treating this infectious agent. Therefore, the choice of empirical therapy should be based according to local epidemiology and risk having the patient to acquire a resistant strain. Strategies to prevent antimicrobial resistance, preventing associated with health personnel, optimization of diagnosis, appropriate antimicrobial therapy and caution of cross transmission of pathogens resistant infections stands. By *Acinetobacter* has the ability to survive for weeks in dry conditions, routine disinfection of medical equipment and surfaces that were touched by health personnel to prevent transmission to susceptible patient it is essential.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2016; 55 (1): 29 -48: *Acinetobacter*, nosocomial infections, bacterial resistance.

* Coordinador de la Residencia Médica de Pediatría del Hospital Municipal Boliviano Holandés.

Introducción

Acinetobacter (inmóvil) es un cocobacilo Gram (-) que durante las tres últimas décadas, emerge desde un organismo de patogenicidad cuestionable a un agente infeccioso importante en todos los hospitales del mundo.¹ *Acinetobacter* spp., es un agente causal importante de morbilidad y mortalidad infecciosa que afecta sobre todo a pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). *A. baumannii* es la especie aislada con más frecuencia y la de mayor importancia clínica, en los últimos 20 años.² Lo más alarmante de este microorganismo, es su habilidad de acumular diversos mecanismos de resistencia antimicrobiana y la emergencia de cepas resistentes a casi todos los antibióticos disponibles en el mercado.¹

Acinetobacter fue descrito por primera vez en 1911 como *Micrococcus calco-aceticus*, desde entonces ha recibido diferentes nombres y recién desde los cincuenta recibe el nombre de *Acinetobacter*. Su hábitat natural son el agua y el suelo. También, es aislado de comidas, artrópodos y del ambiente. En humanos coloniza la piel, heridas y el tracto respiratorio y gastrointestinal.¹

Microbiología

Las especies ahora clasificadas como miembros del género *Acinetobacter* han sufrido una larga historia de cambios taxonómicos, lo cual ha impedido su estudio adecuado.²

Si bien, el género *Acinetobacter* se encuentra ubicuo en la naturaleza, con estudios de hibridación ADN-ADN se han identificado al menos 23 especies diferentes (genómicas o “genoespecies”) y 11 todavía no poseen un nombre definido (ver tabla 1).³⁻⁴ Actualmente, el género *Acinetobacter* se ubica en la familia *Moraxellaceae*. Los grupos 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 y 13, poseen características fenotípicas similares que los sistemas bioquímicos comerciales no fueron capaces de discriminar; por ello, Gerner- Smidt y colaboradores⁵

sugieren que estas especies conformen el complejo *A. calcoaceticus*- *A. baumannii*. Dentro de la especie *A. baumannii* se han definido, a su vez, 19 biotipos, siendo el 1, 2, 6 y 9 los más aislados en las muestras clínicas.⁵⁻⁶

En la práctica hospitalaria habitual, la identificación precisa de las especies es innecesaria y la terminología (p.ej., complejo *A. calcoaceticus*- *A. baumannii*) cumple las necesidades tanto de médicos como de microbiólogos.³ Sin embargo, con fines epidemiológicos, se realizan estudios adicionales con pruebas que incluyen: la electroforesis en gel de campo pulsado, los polimorfismos de longitud de fragmentos amplificados (LOFAP), la reacción en cadena de polimerasa de ADN polimórfico amplificado aleatoriamente (RAPD-PCR) o ribotipado, siguen siendo necesarias para la identificación exacta de las cepas.³

Tabla # 1. Nomenclatura de las especies de *Acinetobacter*

Nombre de la especie	Hábitat o fuente típica
baumannii (especies genómicas 2)	Humanos
baylyi	Agua y suelo
beijerinckii	Humanos y suelo
berezinae	Humanos y suelo
bouvetti	Alcantarillado
calcoaceticus (especies genómicas 1)	Suelo y agua
generi	Alcantarillado
grimontii	Alcantarillado
guillouiae	Humanos, agua y suelo
gyllenbergii	Humanos
haemolyticus (especies genómicas 4)	Humanos
johnsonii (especies genómicas 7)	Humanos, agua y suelo
junii (especies genómicas 5)	Humanos
lwoffii (especies genómicas 8/9)	Humanos
nosocomialis	Humanos
parvus	Humanos y animales
pittii	Humanos
radioresistens (especies genómicas 12)	Humanos y suelo
schindleri	Humanos
solii	Suelo
andonii	Alcantarillado y suelo
tjernbergiae	Alcantarillado
towneri	Alcantarillado
ursingii	Humanos
venetianus	Agua

Modificado de Visca P, Seifert H, Towner KJ. *Acinetobacter* infection-an emerging threat to human health IUBMB Kufe. 2011;63:1048-54

Acinetobacter, es un cocobacilo aerobio Gram (-), inmóvil, catalasa positivo, indol y oxidasa-negativos.³⁻⁴ Tiene forma de bacilo durante la etapa de crecimiento rápido y de cocobacilo en la fase estacionaria. Generalmente se encuentra encapsulado, es aerobio y con tendencia a retener cristal violeta, por ello suelen ser identificados incorrectamente como cocos grampositivos. La versatilidad para aprovechar una variedad de fuentes de carbono y energía, le permite crecer en medios habituales de laboratorio y sobrevivir en la naturaleza. Las colonias son de 1 a 2 mm, no pigmentadas, pero se caracterizan por ser abombadas y mucoides con superficies que pueden ser lisas o tener depresiones. Su frecuente identificación errónea como *Neisseria* o *Moraxella* en la tinción de Gram se aclara fácilmente, mediante la reacción negativa a la oxidasa de *Acinetobacter*. Su incapacidad para reducir nitrato o desarrollarse en un medio anaeróbico, distingue a *Acinetobacter* de las enterobacterias. La hemólisis de los eritrocitos, la acidificación de la glucosa, el crecimiento a 44°C y la variabilidad en el uso de las fuentes de carbono son algunas características genotípicas que se utilizarán para distinguir las cepas de *Acinetobacter*.³

A. baumannii es fenotípicamente indistinguible de *A. pittii* y *A. nosocomialis* que se caracterizan por infectar a pacientes previamente sanos. *A. lwoffii* y *A. radioresistans* colonizan la piel humana y causan infecciones en el hospedero inmunocomprometido. *A. calcoaceticus* y *A. johnsonii* se encuentran en el agua y el suelo. *A. baylyi* es aislado con frecuencia en los alcantarillados.^{7,8-11} *A. baumannii* hace algunos años emerge como un patógeno importante, exhibiendo un incremento constante de su resistencia antimicrobiana.¹²⁻¹⁴

Epidemiología

En casi el 100% de las muestras de suelo y agua se logra cultivar *Acinetobacter*. También es aislado de muchas fuentes, como leche pasteurizada, alimentos congelados, vegetales, carne de ave congelada y

pescado. En los hospitales fue identificado en el aire nosocomial, humidificadores, agua de grifo, baños de dializado peritoneal, objetos que permiten micciones en la cama (pop. chata y pato), toallas, almohadas, cortinas, piscinas de hidroterapia, catéteres, de angiografía, respiradores mecánicos, bombas de infusión, laringoscopios, duodenoscopios, equipos con control digital, medicación con multidosis, fracción de proteínas plasmáticas y dispensadores de jabón que se comportan como verdaderos reservorios del microorganismo.³⁻⁴ Puede sobrevivir en objetos inanimados húmedos o secos del ambiente hospitalario durante semanas o meses. De manera similar a las infecciones por *Staphylococcus aureus*, el movimiento de los pacientes y personal del nosocomio son los responsables de diseminar la infección y de provocar brotes prolongados.³⁻⁴

Acinetobacter se desarrolla a partir de numerosas fuentes humanas, incluida la piel, el esputo, la orina, las heces y secreciones vaginales. Es el microorganismo gramnegativo que con mayor frecuencia el personal hospitalario porta en la piel de forma persistente. Hasta el 25% de los adultos sanos de la comunidad presentan colonización cutánea y el 7% de los adultos y lactantes presentan colonización faríngea transitoria.³ Asimismo, coloniza los tubos de traqueostomía de los pacientes internados.³

La resistencia de *Acinetobacter* a biocidas (p.ej., clorhexidina) se convierte en un problema cuando se realizan diluciones inapropiadas, si el tiempo de exposición es inadecuado o por la presencia de residuos biológicos y/o de *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos.³

Si bien, *Acinetobacter baumannii* es reconocido como el agente causal de varias enfermedades nosocomiales severas que incluyen: infecciones de piel y tejidos blandos, infección de heridas, tracto urinario y meningitis secundaria; las infecciones más importantes con elevada mortalidad son la neumonía asociada a ventilador y la bacteriemia.¹⁵ Los factores de riesgo para desarrollar una infección nosocomial incluyen: duración de estancia hospitalaria mayor a 5

días,^{3,16} cirugía preliminar, heridas, infección previa (independiente del uso previo de antibióticos), colonización fecal con *Acinetobacter*, tratamiento con antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas o carbapenémicos),^{3,4} catéteres urinarios o intravenosos centrales permanentes, ingreso a una unidad de quemados, estancia prolongada en una UCI, nutrición parenteral, ventilación mecánica e inadecuada aplicación de los protocolos de control de infecciones.^{3,4}

Con menor frecuencia se presentan infecciones por *Acinetobacter baumannii* adquiridas en la comunidad que incluyen, neumonía en el 85% de los casos y bacteriemia.¹⁵ La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es más severa que la nosocomial y –en general– fulminante, falleciendo el 60% de los pacientes.¹⁵ Entre los factores de riesgo para adquirir una NAC por *Acinetobacter* podemos mencionar: al alcoholismo, tabaquismo, a la enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus y residencia en un país tropical en vías de desarrollo.³

La transmisión de *Acinetobacter* en los sistemas de salud se produce porque no se realiza de rutina, un apropiado lavado de manos y desinfección del mobiliario de los equipos médicos y superficies hospitalarias en áreas próximas al paciente.¹⁷⁻¹⁹ La inadecuada desinfección provoca altos niveles de contaminación ambiental que se asocian directamente con la colonización e infección por *Acinetobacter*.²⁰

Acinetobacter produce el 3 a 7% de las neumonías hospitalarias y el 1 a 2% de las bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares, sitios de infección quirúrgica e infecciones del tracto urinario.²⁰

La prevalencia de los aislamientos clínicos de *Acinetobacter* varía en cierto grado entre los países y sitios de donde se obtienen las muestras, la misma se ha incrementado –en general– en todo el mundo en las dos últimas décadas.³

El *A.baumannii* multidrogaresistente fue identificado como un patógeno relevante al provocar infec-

ciones en lesiones traumáticas, de soldados durante los conflictos del Medio Este.²¹⁻²³ Su establecimiento como un agente causal en infecciones asociadas a los sistemas de salud y la falta de un potente agente antimicrobiano que logre combatirlo, constituye un problema emergente de salud pública.²⁴

Patogenia

A pesar que *Acinetobacter* spp, es considerado como un agente de baja patogenicidad, ciertas características le permiten aumentar la virulencia de cepas involucradas en infecciones.²

La patogenia de *A. baumannii* está relacionada con: a) su facultad de adherirse a superficies y células epiteliales humanas, utilizando sus fimbrias; b) sus cadenas de lipopolisacáridos, pese a no conocer el potencial endotóxico del lipopolisacárido de la pared bacteriana en humanos; c) la presencia de lípido A en la membrana celular externa; d) desarrollo de una biopelícula (“biofilm”) sobre las superficies y células humanas; e) su capacidad para sobrevivir en medios con limitada concentración de zinc dentro del hospedero; f) su virtud de desarrollarse en un pH ácido y a bajas temperaturas que le permite incrementar su habilidad para invadir tejidos desvitalizados; g) su prolongada viabilidad bajo condiciones de sequedad; h) la producción de bacteriocina que incrementa su sobrevivencia; i) la presencia de un polisacárido capsular formado por L-ramnosa, D-glucosa, D-ácido glucurónico y D-manosa, que vuelve a la cepa más hidrofílica, disminuyendo su adherencia a hidrocarburos y ayuda a la bacteria a evadir la fagocitosis, aunque la hidrofobicidad puede ser mayor en cepas de *Acinetobacter* aisladas de catéteres o aparatos traqueales; j) su cápsula que inhibe la fagocitosis; k) la producción de enzimas que pueden dañar tejidos lipídicos, como el butirato y caprilato esterasas, leucin aryl amidasa, gelatinasa y lipasa; l) la producción de sideróforos: 1) la producción de aerobactinas y proteínas de la membrana externa dependientes de hierro, por algunas cepas de *A.*

baumannii que le permiten vivir en el cuerpo humano; m) su potencial para adquirir material genético de su entorno para incrementar su sobrevivencia y desarrollar un gran repertorio de mecanismos de resistencia antimicrobiana.^{2,25-30}

Los neutrófilos reclutados juegan un papel preponderante en la respuesta inmune del hospedero contra la infección por *Acinetobacter*.³¹⁻³³

Importancia clínica

Acinetobacter spp., tiene la capacidad de producir infecciones supurativas en casi cualquier sistema del organismo.³⁴

Debido a su amplia distribución en la naturaleza y su capacidad para colonizar tejidos sanos o dañados, la interpretación del significado de aislamientos procedentes de muestras clínicas suele ser difícil, poder diferenciar entre una muestra de sangre contaminada y bacteriemia real, suele ser una tarea a veces difícil. El origen más común de las bacteriemias son las infecciones del tracto respiratorio, de heridas quirúrgicas o catéter intravascular, presentando la mayor tasa de bacteriemia nosocomial durante la segunda semana de hospitalización. Asimismo, *Acinetobacter* puede interpretarse erróneamente en la tinción de Gram, como otros microorganismos gramnegativos que se asocian con mayor frecuencia a síndromes clínicos particulares (p.ej., en LCR, *Neisseria meningitidis*; en el esputo, *Haemophilus influenzae*). El complejo *A. baumannii* es el patógeno aislado con mayor frecuencia y representa el 80% de todos los aislamientos clínicos de esta especie. Sin embargo, la identificación reiterada de especies distintas a *A. baumannii* (*A. ursingii* y *Acinetobacter* cepa RUH) en muestras clínicas, no debería descartarse con la calificación de contaminante.²⁻³

Vía respiratoria

Acinetobacter con mayor frecuencia infecta el sistema respiratorio debido a la colonización faríngea transitoria que ocurre en personas sanas y la tasa

elevada de colonización en los tubos de traqueostomía.³⁴

En niños sanos suele causar bronquiolitis y traqueo-bronquitis adquiridas en la comunidad.³⁵ Se describe neumonía adquirida en la comunidad (NAC) severa por *Acinetobacter* que se presenta durante los meses de calor y humedad en regiones tropicales.³⁶⁻³⁸ La NAC en adultos, se presenta –en general– en hospederos con defensas disminuidas (p.ej., alcohólicos, fumadores, con diabetes mellitus, insuficiencia renal o enfermedad pulmonar subyacente).^{37,39-40} Se asocia con una alta incidencia de bacteriemia, síndrome de insuficiencia respiratoria, sepsis, choque y muerte (mortalidad $\geq 50\%$). La mortalidad de la NAC es más elevada que la infección adquirida en el hospital, aunque se desconocen las razones de esta presentación fulminante. Rara vez, la NAC por especies de *Acinetobacter* se presenta con imágenes de consolidación y abscesos pulmonares múltiples.³⁷⁻³⁸

El mayor impacto que ha producido *Acinetobacter* es haberse constituido como un agente causal importante de la neumonía nosocomial, que se caracteriza por ser de inicio tardío –en especial– en casos asociados a ventilación mecánica, provocando mayor mortalidad y una estancia hospitalaria prolongada.⁴¹⁻⁴³ Los factores predisponentes para desarrollar neumonía nosocomial incluyen: intubación endotraqueal, traqueostomía, estancia en UCI, cirugía reciente, puntuación de APACHE II alta, enfermedad pulmonar subyacente y el tratamiento previo con antibióticos. Su propagación nosocomial en la UCI se produce a través de los equipos de ventilación mecánica, guantes, colonización del equipo de enfermería y personal de fisioterapia respiratoria, entre otros. Las neumonías nosocomiales por *Acinetobacter* son con frecuencia multilobulares y puede observarse cavitación, derrame pleural y formación de fístula broncopleural.⁴⁴

Bacteriemia

Acinetobacter causa del 1% a 2% de todas las bacteriemias y se asocian típicamente a catéteres intra-

vasculares, el 63% son producidas por *A. baumannii*, 20% por *A. nosocomialis* y 8% por *A. pittii*. *A. baumannii* provoca la mayor mortalidad por bacteriemia.⁴⁵⁻⁴⁷ La bacteriemia nosocomial por *Acinetobacter*; se asocia con frecuencia a infecciones de las vías respiratorias y el uso de catéteres endovenosos (colonización o infección) y en menor proporción a las infecciones de las vías urinarias, heridas cutáneas y abdominales.⁴⁰ El choque séptico suele presentarse hasta en el 30% de pacientes con bacteriemia con una tasa de mortalidad del 17-46%.^{34,48} La producida por especies distintas a *A. baumannii* tiende a ser menos grave.³

La sepsis suele presentarse tardíamente en neonatos y lactantes hospitalizados por largos períodos de tiempo, con una tasa de mortalidad del 11%, los factores de riesgos que predisponen al desarrollo de bacteriemia en este grupo de pacientes son: el bajo peso al nacer, terapia antibiótica previa, ventilación mecánica y aire ambiental contaminado.²

Genitourinarias

A pesar de colonizar la vía urinaria inferior, *Acinetobacter* solo es invasivo en raras ocasiones, provocando el 1% de las infecciones del tracto urinario tanto cistitis como pielonefritis, en pacientes con sonda vesical permanente o nefrolitiasis. La mayoría de estas cepas poseen la habilidad de formar “biofilms” en los catéteres urinarios.^{34, 49-50}

Infección intracraneal

En pacientes sanos la meningitis por *Acinetobacter* es infrecuente.⁵¹ Suele presentarse –en general– luego de un traumatismo craneoencefálico o intervención neuro-quirúrgica, incluyendo aquellos con tubos de drenaje ventricular. Su incidencia ha disminuido con el uso racional de antibióticos y la implementación de medidas para el control de infecciones.^{49,52} Hasta un 30% de los pacientes con meningitis presentan un exantema petequeal.³⁹

Tejidos blandos

Acinetobacter es un patógeno importante de las heridas traumáticas (p.ej., heridas de guerra), incisiones postoperatorias y quemaduras, debido a su capacidad de desarrollar en tejido dañado o con cuerpos extraños. Las infecciones por *Acinetobacter* se hicieron patentes recientemente en desastres naturales como terremotos y tsunamis.^{16,53-54} Puede causar celulitis asociada a catéter venoso permanente que se resuelve con la simple retirada de éste. Se ha descrito fascitis necrosante sinérgica con *Streptococcus pyogenes*.³⁴

Miscelánea de infecciones

La infección por *Acinetobacter* puede presentarse en cualquier sitio del organismo. Suele observarse en la esfera oftálmica: conjuntivitis, endoftalmitis,⁵⁵ úlcera corneal secundaria a contaminación de lentes de contacto blandos y perforación corneal.⁵⁶ También, puede presentarse endocarditis de válvulas naturales y protésicas,⁵⁷ osteomielitis, artritis séptica, y abscesos pancreáticos o hepáticos.³

Resistencia bacteriana

Al igual que otras infecciones oportunistas por gramnegativos, el desarrollo de la resistencia antimicrobiana ha hecho difícil el tratamiento de *Acinetobacter*. A pesar de observarse diferencias importantes en: los patrones de resistencia antimicrobiana según las especies de *Acinetobacter*, el país o región donde es aislado; la tendencia global es un incremento de su resistencia.³ En la actualidad, los aislamientos de *A. baumannii* con frecuencia son resistentes a todos los antibióticos disponibles.^{3,58-59}

La habilidad de *A. baumannii* para adquirir mecanismos de resistencia fue un fenómeno observado a principios de los setentas. El desarrollo extremadamente rápido de resistencia antimicrobiana, se debe al uso masivo de antibióticos en los hospitales y a la gran habilidad que posee *A. baumannii*

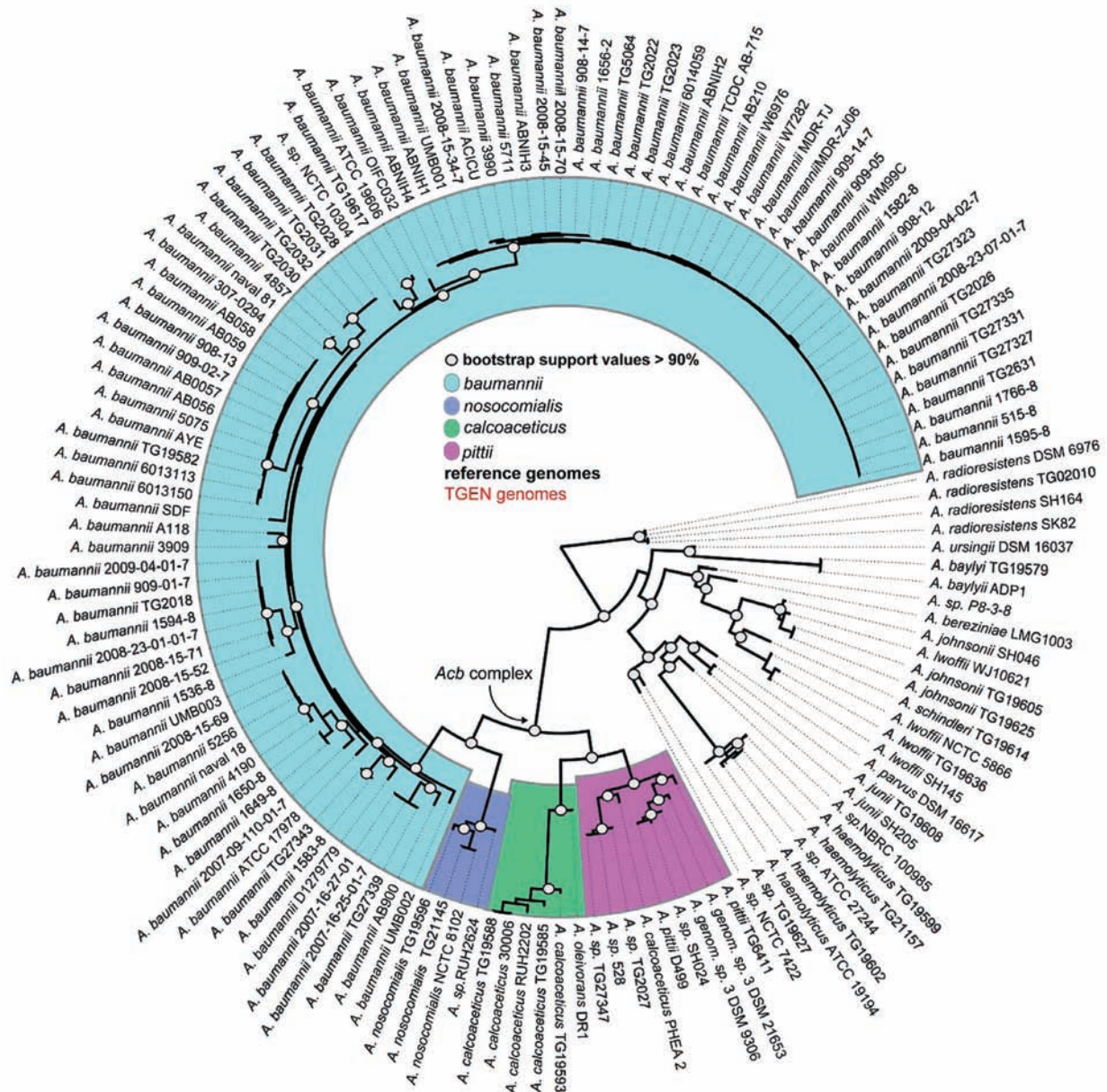


Figura N° 1. Genoma completo, filogenia de 136 secuencias genómicas del género Acinetobacter. Sahl JW, Gillice JD, Schupp JM, et al. Evolution of a pathogen: a comparative genomics analysis identifies a genetic pathway to pathogenesis in Acinetobacter. PLoS One. 2013;8:e54287.

para responder en forma rápida a estos desafíos.⁴⁹ Específicamente, se informa la influencia que tiene el empleo de cefalosporinas de amplio espectro y quinolonas para inducir resistencia.⁶⁰⁻⁶² Uno de los principales problemas, fue la aparición de resistencia a carbapenémicos al adquirir carbapenemasas clase B y D.⁶³⁻⁶⁶ El 30% de los *Acinetobacter* son MDR. Sin embargo, existen diferencias geográficas de resistencia.⁶⁷⁻⁶⁹

Acinetobacter posee múltiples mecanismos de resistencia, estrechamente relacionados con el incremento del tamaño del genoma (ver figura 1).⁷⁰⁻⁷¹ El genoma de *A. baumannii* contiene varios genes agrupados en islas de resistencia, cuya estructura facilita la adquisición de mecanismos de resistencia de otras especies de bacterias.⁷² *Acinetobacter*, tiene mayor probabilidad para adquirir determinantes de resistencia en comparación con otras bacterias,

gracias a su estrecha relación con varias especies de su género en el suelo y agua del ambiente que contienen un gran reservorio de genes, responsables de resistencia bacteriana.⁷³

El mecanismo de resistencia antimicrobiana más frecuente de *Acinetobacter* se lleva cabo mediante la producción de β -lactamasas. (ver figura 2). El grupo Ambler 1 β -lactamasas clase C no inducibles son codificadas cromosómicamente, como cefalosporinas que hidrolizan a las penicilinas y cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación. El porcentaje de hidrólisis por estas enzimas es me-

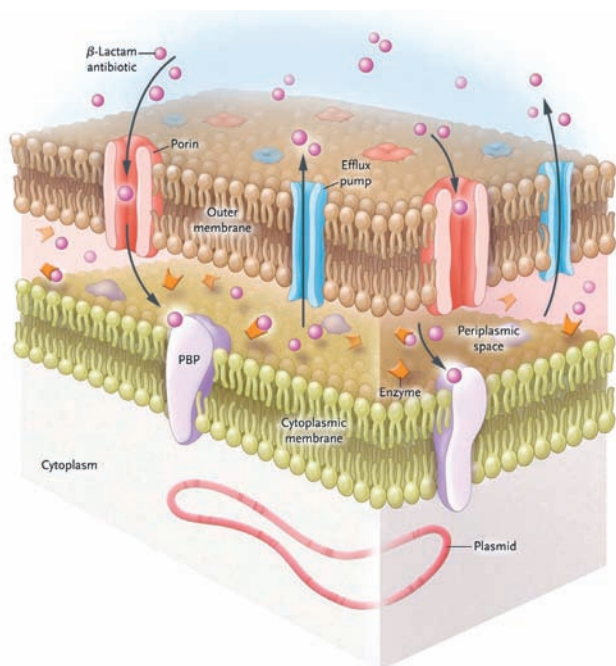


Figura # 2. Mecanismos de resistencia de *Acinetobacter*.

Al igual que otras bacterias Gram (-), posee una membrana externa y una membrana citoplasmática, un espacio periplásmico donde residen β -lactamasas (carbapenemasas, β -lactamasas Ambler clase C, y β -lactamasas de espectro ampliado). Las proteínas fijadoras de penicilina (PFP), localizadas a nivel de la membrana citoplasmática constituyen el blanco final de los antibióticos β -lactámicos. Para unirse a ellas en el espacio periplásmico, los antibióticos deben atravesar la membrana externa a través de los canales de porinas (proteínas de la membrana externa). Si bien, los antibióticos β -lactámicos pueden unirse a las PFP, estos podrían ser expulsados activamente de la estructura bacteriana por las bombas de expulsión. *Acinetobacter* puede albergar integrones y transposones, elementos genéticos sobre el cromosoma bacteriano o plásmidos que pueden transportar múltiples cajas con genes de resistencia (v.g. β -lactamasas de espectro ampliado y metalo β -lactamasas). Modificado de la Referencia 42.

nor para cefalosporinas de cuarta generación como el cefepime y carbapenémicos.⁷⁴⁻⁷⁵

En 1980 se manifiesta la emergencia y la rápida diseminación mundial de la clase Ambler 2be β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) con una actividad hidrolítica contra las penicilinas y todas las cefalosporinas, induciendo al uso de carbapenémicos para tratar infecciones por cepas BLEE de *Acinetobacter*. La subsecuente emergencia de la clase Ambler D, grupo 2d oxacilinas ha sido la responsable del incremento de resistencia a carbapenémicos desde el año 2000.⁷⁶⁻⁷⁷ La clase Ambler B, grupo 3 de las metalo- β -lactamasas que si bien se manifiestan con menor frecuencia también, producen resistencia a carbapenémicos.⁷⁸⁻⁸⁰

La segunda causa más importante de resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter* son las bombas de expulsión que confieren resistencia a antibióticos β -lactámicos, cloranfenicol, macrólidos, tetraciclinas, tigeciclina, aminoglucósidos y ciertos antisépticos, (ver figura 2)⁸¹⁻⁸². La presencia de mecanismos de resistencia antimicrobiana adicionales que trabajan en sintonía con las bombas de expulsión limitan las opciones terapéuticas.³

En las especies de *Acinetobacter*, la resistencia a aminoglucósidos está determinada por la presencia de enzimas (fosforilasas, acetilasas o adenilasas) que disminuyen la afinidad a estos antimicrobianos a la subunidad del ribosoma correspondiente.⁸³⁻⁸⁴ Sin embargo, se describió el gen *armA* ubicado en un transposón que codifica una metilasa del ARNr 16S que altera el sitio de acción y por consiguiente genera altos niveles de resistencia a todos los aminoglucósidos.⁸⁵

La resistencia de *Acinetobacter* a las fluoroquinolonas es multifactorial, manifestándose ciertas mutaciones que determinan regiones de menor afinidad de las fluoroquinolonas a la DNA girasa y topoisomerasa IV; cuando se combinan con una sub-regulación de la bomba de expulsión AdeABC, se produce la resistencia.⁸⁶⁻⁸⁸

La resistencia a las polimixinas que incluyen a la colistina y polimixina B, se presenta por mutaciones genéticas que codifican a dos componentes del sistema regulador PmrA y PmrB y una reducción de lipopolisacáridos en la pared bacteriana de *Acinetobacter*, provocando una menor carga negativa con pérdida de la afinidad antimicrobiana.⁸⁹⁻⁹⁰ Similar a la resistencia a carbapenémicos, se ha identificado heteroresistencia de *Acinetobacter* a polimixinas, observándose la emergencia de resistencia durante el tratamiento.⁸⁹ Sin embargo, para bien las cepas de *A. baumannii* resistentes a colistina producen un menor número de infecciones, lo cual potencia lentamente la diseminación de esta panresistencia.⁹¹⁻⁹²

Acinetobacter adquiere el fenotipo multidrogo-resistente (MDR), a través de elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones e integrones).⁹³⁻⁹⁵ La presencia de integrones clase I y II se asocia con múltiple resistencia a antibióticos.⁹⁵⁻⁹⁶ La mayoría de ellos es adquirido por contacto con bacterias presentes en su ambiente como las *Pseudomonas spp.*⁹⁷⁻⁹⁹

Tratamiento

Por el amplio rango de mecanismos de resistencia, la elección del tratamiento empírico debe basarse de acuerdo a la epidemiología local y en el riesgo que tiene el paciente para adquirir una cepa resistente. Antes de iniciar la terapia, debemos considerar que *Acinetobacter* puede colonizar la piel, faringe, vía digestiva, uretra, conjuntiva y vagina. Por ello, primero tenemos la obligación de considerar, si la cepa aislada en el cultivo se trata de una infección invasiva o solo se trata de una colonización, evitando el sobre uso de antibióticos.³⁻⁴ *Acinetobacter* MDR se define como la resistencia a carbapenémicos o resistencia a tres clases de antimicrobianos¹⁰⁰ y panresistencia cuando incluye a polimixinas.⁹¹⁻⁹²

Antibióticos β -lactámicos: cuando *Acinetobacter* es susceptible, los β -lactámicos constituyen el tratamiento de elección por su efecto bactericida

y amplia distribución en todo el organismo. Estas cepas susceptibles deben ser tratadas con cefalosporinas de tercera o cuarta generación como la cefotaxime, ceftriaxone o cefepime, porque la presencia de β -lactamasas intrínsecas inactivan las penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación.¹⁰¹⁻¹⁰³

Carbapenémicos: el imipenem y meropenem constituyen el tratamiento de elección para las infecciones severas por *A. baumannii*. Si bien, en un inicio aproximadamente el 90% de los aislamientos eran sensibles a carbapenémicos,^{58,104-105} en los últimos años la susceptibilidad a imipenem a disminuido en Latinoamérica (60.6%) en relación a Europa (85.9%) y Norte América (88.6%).¹⁰⁶ La resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos se produce por varios mecanismos potenciales, incluyendo plásmidos o carbapenemasas codificadas cromosómicamente –en especial- β -lactamasas clase D (OXA-23, OXA-24 u OXA-58), metalo- β -lactamasas (β -lactamasas clase B), bombas de expulsión, alteración en las proteínas fijadoras de penicilina, modificación de cationes o pérdida de proteínas de la membrana externa (porinas).¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ Más de uno de estos mecanismos de resistencia pueden estar presentes en la misma cepa, confiriéndole un alto nivel de resistencia.

Inhibidores de β -Lactamasas: El sulbactam posee actividad antimicrobiana intrínseca contra *A. baumannii* y es el inhibidor de β -lactamasas más activo.¹⁰⁹ La combinación de sulbactam con ampicilina, cefoperazona o penicilinas antipseudomonas no incrementa la actividad antimicrobiana contra *A. baumannii*.¹¹⁰ La emergencia de cepas de *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos, permitió que los inhibidores de β -lactamasas surjan como una opción terapéutica. El sulbactam combinado con ampicilina es efectivo para tratar infecciones invasivas como la neumonía, bacteriemia y meningitis.¹¹⁰⁻¹¹²

Aminoglucósidos: Estos antimicrobianos poseen una acción moderada contra *A. baumannii*.¹⁰⁵ En todo el mundo la sensibilidad de *Acinetobacter spp.*

a amikacina es aproximadamente del 60%. Esta actividad es menor en las cepas de *A. baumannii* MDR en comparación con las que no MDR.⁶⁹ Si bien las pruebas de sensibilidad muestran cepas de *Acinetobacter* sensible a aminoglucósidos, su empleo está limitado por su deficiente penetración al tejido pulmonar y sistema nervioso central.¹¹³⁻¹¹⁶

Tigeciclina y minociclina. La minociclina, doxiciclina y en menor escala la tetraciclina han demostrado alto porcentaje de actividad antimicrobiana contra *A. baumannii*.¹¹⁷ La tigeciclina es una glicilciclina, derivado semisintético de la minociclina y bacteriostático para *A. baumannii*.¹¹⁷ Tiene la capacidad de evadir a la mayoría de los mecanismos de resistencia de las tetraciclinas. La tigeciclina combinada con otros antibióticos ha sido empleada con éxito en el tratamiento de *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos. Sin embargo, su volumen de distribución y baja concentración sérica, evita su empleo en la bacteriemia, habiéndose informado el desarrollo de resistencia durante el tratamiento.¹¹⁸⁻¹²² La minociclina y derivados de la tetraciclina muestran actividad “in vitro” contra *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos y combinadas con colistina poseen actividad bactericida.¹²³⁻¹²⁵

Polimixinas: Son polipéptidos catiónicos que interactúan con el lipopolisacárido de la bacteria gramnegativa. Han demostrado tener actividad bactericida contra *A. baumannii*^{105,126-127} y la resistencia contra estos agentes permanece baja incluyendo, cepas MDR y resistentes a carbapenémicos.¹²⁸⁻¹³⁰ Disponemos de dos agentes en este grupo de antimicrobianos: la colistina y polimixina B. Con frecuencia son utilizadas en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos. Las polimixinas han sido empleadas en el tratamiento de la meningitis nosocomial causada por *A. baumannii* MDR. Su efectividad clínica solo se alcanza con tratamiento endovenoso. Debido a su inadecuada penetración de la barrera hematoencefálica, colistina ha sido administrada por vía intraventricular o intratecal más colistina endovenosa.¹³¹⁻¹³⁶

Los informes clínicos de pacientes infectados por *A. baumannii* resistente a polimixinas son escasos. Sin embargo, su mayor empleo en pacientes críticamente enfermos puede conducir a la emergencia de resistencia.¹³⁷ La aparición de resistencia se relaciona con el uso previo de colistina que incrementaría la emergencia de resistencia durante la terapia.¹³⁸ La resistencia innata a colistina es común en ciertas especies de *Acinetobacter* como el *A. junii*.¹³⁹ En áreas con alta prevalencia de *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos y sulbactam, las polimixinas deben ser consideradas como un componente de la terapia empírica en infecciones severas.¹⁰¹

Fluoroquinolonas. Poseen moderada actividad antimicrobiana contra *A. baumannii*, su sensibilidad global a ciprofloxacina es de 44%.¹⁰⁵ Sin embargo, la actividad de fluoroquinolonas contra cepas MDR o resistentes a imipenem es baja.^{105,133,140}

Tratamiento combinado. El conocimiento de las infecciones por *A. baumannii* es sustentado por estudios realizados “in vitro” o animales. Aunque varias de las combinaciones utilizando colistina, rifampicina, carbapenémicos, sulbactam, minociclina y tigeciclina demostraron resultados promisorios en el laboratorio, la correlación con la evolución clínica está ausente por la falta de estudios controlados apropiados.^{125,141-146} El tratamiento endovenoso de polimixinas más otros antimicrobianos, como rifampicina para infecciones nosocomiales por *A. baumannii* MDR produce una favorable respuesta clínica.^{148,147-151} Sin embargo un estudio multicéntrico aleatorizado en pacientes infectados con *A. baumannii* MDR tratados con colistina o colistina más rifampicina demostró, que si bien la erradicación microbiológica fue más rápida con el esquema combinado no hubo diferencias en la mortalidad y tiempo de hospitalización.¹⁵² Este estudio sugiere que la adición de rifampicina a la colistina cuando tratamos infecciones por *Acinetobacter* MDR, no está justificada de forma rutinaria y más bien nos muestra la importancia de contar con un estudio aleatorizado que determine si la terapia combinada

Tabla # 2. Programa para prevenir la transmisión de *Acinetobacter* en hospitales

Evaluación del período de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> › Establecer la prevalencia de <i>Acinetobacter</i> en las unidades específicas.
<ul style="list-style-type: none"> › Identificar la población de riesgo.
<ul style="list-style-type: none"> › Asegurarse que las medidas de prevención sean implementadas.
Vigilancia Microbiológica
<ul style="list-style-type: none"> › Realizar seguimiento permanente de la incidencia.
<ul style="list-style-type: none"> › Observación permanente de los cambios de resistencia antimicrobiana, identificando la emergencia de cepas MDR y panresistentes.
Prescripción de antibióticos
<ul style="list-style-type: none"> › Controlar el uso de antibióticos apropiados para el tratamiento empírico. › Optimizar la selección y dosificación de antibióticos para el tratamiento de cepas MDR.
Higiene de manos
<ul style="list-style-type: none"> › Minimizar la transmisión horizontal de <i>Acinetobacter</i>. › Debe realizarse antes y después de estar en contacto con el paciente, luego de estar en contacto con el ambiente del paciente y después de retirarse los guantes. › El uso de alcohol en gel para aseo de las manos es preferible al agua con jabón.
Normas y precauciones de contacto
<ul style="list-style-type: none"> › Minimizar la contaminación de las manos y vestimenta de los trabajadores en salud con el uso de batas y guantes. › Optimizar la localización del paciente, separándolo de los pacientes susceptibles o compartiendo sala los pacientes con la misma cepa.
Desinfección de las superficies que se hallan en el ambiente del paciente
<ul style="list-style-type: none"> › Desinfección diaria de las superficies tocadas con frecuencia. › La desinfección completa de todas las superficies clínicamente importantes luego de dar alta al paciente, reduce la transmisión.
Desinfección del equipo médico móvil
<ul style="list-style-type: none"> › Desinfección de todo el equipo que usó el paciente. › Designar un responsable para la desinfección del equipo. La adecuada desinfección de ciertos equipos requiere entrenamiento especializado. › Uso de desinfectantes aprobados a una concentración y tiempo de contacto apropiados. › La monitorización permanente con retroalimentación, mejora el cumplimiento.

Modificado de Rosenbaum P, Aurenden K, Cloughessy M, et al. Guide to the elimination of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in healthcare settings. Washington, DC: APIC; 2010. Available at http://www.apic.org/resource/_eliminationguideform/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d-116ba56/file/apic-ab-guide.pdf.

es más beneficiosa. El uso de colistina en aerosol más colistina endovenosa u otros agentes antimicrobianos en neumonía por *A.baumannii* MDR brindan una respuesta clínica favorable.¹⁵³⁻¹⁵⁶ Por los esquemas de tratamiento limitados, el clínico debe optimizar el uso de los antimicrobianos disponibles, usando infusiones prolongadas de antibióticos β -lactámicos para cepas con sensibilidad intermedia e instilación local de colistina cuando la vía endovenosa proporciona bajas concentraciones tisulares en el sitio de infección.¹⁵⁷ Las infusiones intermitentes de antibióticos β -lactámicos, incrementan el tiempo de concentración de la droga por encima de la MIC.¹⁵⁸ La infusión continua permite alcanzar niveles altos de β -lactámicos, que quizá permitan una mejor evolución de las infecciones por *Acinetobacter* menos sensible.¹⁵⁹ Existe ciertos resultados contradictorios por la ausencia de grupos de control, sobre la seguridad y efectividad de la colistina para tratar infecciones por *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos.¹⁶⁰⁻¹⁶² La administración de colistina por vía intratecal es efectiva para el tratamiento de infección en el sistema nervioso central por *Acinetobacter* resistente.¹⁶³ La colistina en aerosol es segura y posiblemente eficaz para tratar la neumonía causada por *Acinetobacter* resistente.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Nuevas y prometedoras combinaciones de colistina con antibióticos activos contra Gram-positivos como los glucopéptidos o lipopéptidos han sido estudiados “in vitro” y en vivo.

Finalmente, un triple esquema con colistina, un lipopéptido o glucopéptido y otro agente activo contra *A. baumannii* MDR como tigeciclina o carbapenémicos deben ser investigados en la práctica clínica. Sin embargo, se necesitan futuras investigaciones que proporcionen datos clínicos evidentes para apoyar estas combinaciones.¹⁶⁷

Prevención

Entre las estrategias para evitar la resistencia antimicrobiana, se destaca la prevención de las infecciones aso-

ciadas con el personal de salud, optimización del diagnóstico, tratamiento de las infecciones considerando la adecuada elección, dosis y duración del tratamiento antimicrobiano, prevención de la transmisión cruzada de patógenos resistentes. El control de la resistencia antimicrobiana requiere el apoyo de la microbiología clínica, un programa activo de prevención de infecciones y un efectivo proceso de intercambio de información entre los microbiólogos, epidemiólogos y médicos.¹⁶⁸

Por la habilidad que posee *Acinetobacter* para sobrevivir durante semanas en condiciones de sequedad, es esencial la desinfección rutinaria del equipo médico y superficies que fueron tocadas por el personal de salud para prevenir la transmisión al paciente susceptible (ver tabla 2).¹⁶⁹⁻¹⁷⁴

Si bien las medidas de limpieza y desinfección son importantes, el uso de la prueba de bioluminiscencia con trifosfato de adenosina es más confiable que la inspección visual.¹⁷⁵⁻¹⁷⁶ Clínicamente es relevante considerar la resistencia de microorganismos a los desinfectantes de uso rutinario, la misma no se ha informado en infecciones por *Acinetobacter*. La disminución de la susceptibilidad se ha identificado en cepas MDR, después que la bacteria ha sido repetidamente expuesta a desinfectantes.¹⁷⁷⁻¹⁷⁸

Referencias bibliográficas

1. Muñoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. N Eng J Med 2008;358:1271-81.
2. Salazar de Vegasa EZ, Nieves B. *Acinetobacter* spp.: aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos. Rev Soc Venezol Microbiol 2005;25:64-71.
3. Allen DM, Hartman BJ. Género *Acinetobacter*. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Principios y práctica de enfermedades infecciosas. 7ma. Ed. Barcelona: Editorial, DRK edición 2009;vol 2: 2885-9.
4. Phillips M. *Acinetobacter* species. In Mandell GL, Dolin R, Blaser MJ, eds. Principles and practices of infectious diseases. 8th. Ed. Philadelphia: Imprint Elsevier Inc. 2014;vol 2: 2551--8
5. Gerner-Smidt P. Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* Complex. J Clin Microbiol 1992; 30: 2680-5.

6. Bouvet P, Grimont P. Identification and biotyping of clinical isolate of *Acinetobacter*. *Ann Inst Pasteur Microbiol* 1987;138: 569-78.
7. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect*. 2009;73:355-63.
8. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006;42:692-9.
9. La Scola B, Raoult D. *Acinetobacter baumannii* in human body louse. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1671-3.
10. Berlau J, Aucken H, Malnick H, Pitt T. Distribution of *Acinetobacter* species on skin of healthy humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:179-83.
11. Nemec A, Krizova L, Maixnerova M. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol* 2011;162:393-404.
12. Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:11-19.
13. Sahl JW, Gillece JD, Schupp JM. Evolution of a pathogen: a comparative genomics analysis identifies a genetic pathway to pathogenesis in *Acinetobacter*. *PLoS One* 2013; 8:e54287.
14. Diancourt L, Passet V, Nemec A. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS One*. 2010;5:e10034.
15. Antunes LC, Visca P, Toener DJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens Dis* 2014;71:292-301.
16. El-Saed A, Balkhy HH, Al-Dorzi HM, Khan R, Rishu A.H, Arabi YM. *Acinetobacter* is the most common pathogen associated with late-onset and recurrent ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis* 2013; 17:e696-e701.
17. McGrath EJ, Chopra T, Abdel-Haq N, Preney K, Koo W, Asmar BI, et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a neonatal intensive care unit: investigation and control. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:34-41.
18. Markogiannakis A, Fildis G, Tsiplakou S, Ikonomidis A, Koutsoukou A, Pournaras S, et al. Cross-transmission of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal strains causing episodes of sepsis in a trauma intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29: 410-17.
19. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control* 2010;38(5 suppl 1):S25-S33.
20. Denton M, Wilcox MH, Parnell P, Green D, Keer V, Hawkey PM, Evans I, Murphy P. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2004;56:106-110.
21. Murray CK, Yun HC, Roop SA, Hospenthal DR, Gourdi E, Dooley DP. Bacteria recovered from patients admitted to a deployed U.S. military hospital in Baghdad, Iraq. *Mil Med* 2006;171:821-5.
22. Centers for Disease Control and Prevention. *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating US service members, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:1063-6.
23. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1218-24.
24. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, Murray BE, Bonomo RA, Gilbert D. 10 × '20 progress—development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:1685-94.
25. Penwell WF, Arivett BA, Actis LA. The *Acinetobacter baumannii entA* gene located outside the acinetobactin cluster is critical for siderophore production, iron acquisition and virulence. *PLoS One*. 2012;7:e36493.
26. Cerqueira GM, Peleg AY. Insights into *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *IUBMB Life*. 2011;63:1055-60.
27. Gaddy JA, Actis LA. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiol* 2009;4:273-8.
28. Zimble DL, Penwell WF, Gaddy JA, Menke S, Tomaras A, Connerly P, et al. Iron acquisition functions expressed by the human pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Biometals* 2009;22:23-32.
29. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systemic review. *BMC Infect Dis*. 2006;6:130-7.

30. Joly-Guillou M-L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Clin Microbiol Infect 2005;11:868-73.
31. Tsuchiya T, Nakao N, Yamamoto S, Hirai Y, Miyamoto K, Tsujibo H. NK1.1(+) cells regulate neutrophil migration in mice with *Acinetobacter baumannii* pneumonia. Microbiol Immunol 2012;56:107-16.
32. Breslow JM. Innate immune responses to systemic *Acinetobacter baumannii* infection in mice: neutrophils, but not interleukin-17, mediate host resistance. Infect Immun 2011;79:3317-27.
33. Mortensen BL, Skaar EP. Host-microbe interactions that shape the pathogenesis of *Acinetobacter baumannii* infection. Cell Microbiol 2012;14:1336-44.
34. Glew RH, Moellering RC Jr, Kunz LJ. Infections with *Acinetobacter calcoaceticus* (*Herellea vaginicola*): Clinical and laboratory studies. Medicine (Baltimore) 1977;56:79-97.
35. O'Connell CJ, Hamilton R. Gram-negative rod infections: II. *Acinetobacter* infections in general hospital. N Y State J Med 1981;81:750-3.
36. Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. Chest 2001;120:1072-7.
37. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo, KF, Ho PL. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. Chest 2006;129:102-9.
38. Ong CW, Lye DC, Khoo KL, Chua GS, Yeoh SF, Leo YS, et al. Severe community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia: an emerging highly lethal infectious disease in the Asia-Pacific. Respirology 2009;14:1200-5.
39. Goodhart GL, Abrutyn E, Watson R. Community-acquired *Acinetobacter calcoaceticus* var *anitratus* pneumonia. JAMA 1977;238:1516-18.
40. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat of at-risk groups. J Clin Microbiol 2002;40:685-6.
41. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Reports, data summary from January 1992 through June 2004, issued Oct 2004. Am J Infect Control 2004;32:470-85.
42. Muñoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. N Engl J Med 2008;358:1271-81.
43. Lambert ML, Suetens C, Savey A, Palomar M, Hiesmayr M, Morales I, et al. Clinical outcomes of health-care-associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study. Lancet Infect Dis 2011;11:30-8.
44. Fagon J-Y, 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 protected specimen brush. Clin Infect Dis 1996;23:538-42.
45. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins PG, Edmond MB, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. J Infect 2012;64:282-90.
46. Tsai HY, Cheng A, Liu CY, Huang YT, Lee YC, Liao CH, Hsueh PR. Bacteremia caused by *Acinetobacter junii* at a medical center in Taiwan, 2000-2010. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012;31:2737-2743.
47. Ku SC, Hsueh PR, Yang PC, Luh Kt. Clinical and microbiological characteristics of bacteremia caused by *Acinetobacter lwoffii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19:501-505.
48. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. Medicine (Baltimore). 1995;74:340-39.
49. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2005;41: 848-54.
50. Pour NK, Dusane DH, Dhakephalkar PK. Biofilm formation by *Acinetobacter baumannii* strains isolated from urinary tract infection and urinary catheters. FEMS Immunol Med Microbiol 2011;62:328-38.
51. Chang WN, Lu CH, Huang CR, Chuang YC. Community-acquired *Acinetobacter* meningitis in adults. Infection 2000;28:395-7.
52. Allen DM, Wong SY. *Acinetobacter*: A perspective. Singapore Med J 1990;31:511-14.
53. Maegele M, Gregor S, Steinhausen E, et al. The long-distance tertiary air transfer and care of tsunami victims: Injury patterns and microbiologic and psychologic aspects. Crit Care Med 2005;33:1136-40.

54. Oncul O, Keskin O, Acar HV, Kucukardali Y, Evrenkaya R, Atasoyu EM, et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J Hosp Infect* 2002;51:47-51.
55. Peyman GA, Vastine DW, Diamond JG. Vitrectomy and intraocular gentamicin management of *Herellea* endophthalmitis after incomplete phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 1975;80: 764-5.
56. Wand M, Olive GM, Mangiaracine AB. Corneal perforation and iris prolapse due to *Mima polymorpha*. *Arch Ophthalmol* 1975;93:239-41.
57. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis of a native valve due to *Acinetobacter*: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:1145-8.
58. Van Looveren M, Goossens H: Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:684-704
59. Levin AS: Treatment of *Acinetobacter* spp. infections. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1289-96.
60. Mahgoub S, Ahmed J, Glatt AE. Underlying characteristics of patients harboring highly resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control* 2002;30:386-90
61. 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;30(5):409-14
62. Livermore D: The zeitgeist of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(Suppl. 1):59-61.
63. Landman D, Quale JM, Mayorga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishankar J, et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med* 2002;162:1515-20
64. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, Barretta E, DiPopolo A, Triassi M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. *J Clin Microbiol* 2004;42:946-53
65. Yum JH, Yi K, Lee H et al. Molecular characterization of metallo- β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomospecies 3 from Korea: identification of two new integrons carrying the *bla* (VIM-2) gene cassettes. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:837-40
66. Van Looveren M, Goossens H: Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;1:684-704
67. Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and Enterobacteriaceae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Infect* 2007; 55: 49–57.
68. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *Clin Infect Dis* 2001; 32 (suppl 2): S104–13.
69. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54,731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 315–21.
70. Sahl JW, Gillece JD, Schupp JM. Evolution of a pathogen: a comparative genomics analysis identifies a genetic pathway to pathogenesis in *Acinetobacter*. *PLoS One* 2013;8:e54287.
71. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006;43(suppl 2):S100-S105.
72. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet* 2006;2:e7.
73. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 2006;43(suppl 2):S49-S56
74. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:161-82.
75. Heritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:123-30.
76. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB Life* 2011;63:1061-7.
77. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert, H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:233-8.

78. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
79. Ghazawi A, Sonnevend A, Bonnin RA, Poirel L, Nordmann P, Hashmey R, et al. NDM-2 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in the United Arab Emirates. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:E34-E36.
80. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol* 2011;19:588-95.
81. Coyne S, Courvalin P, Perichon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:947-53.
82. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2065-9.
83. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picão RC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:71-93.
84. Nemeč A, Dolzani L, Brisse S, vandenBroek P, Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J Med Microbiol* 2004;53(pt 12):1233-40.
85. Doi Y, Adams JM, Yamane K, Paterson DL. Identification of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* clinical strains in North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:4209-10.
86. Lopes BS, Amyes SG. Insertion sequence disruption of *adeR* and ciprofloxacin resistance caused by efflux pumps and *gyrA* and *parC* mutations in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2013;41:117-21.
87. Vila J, Ruiz J, Goñi P. Mutation in the *gyrA* gene of quinolone-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1201-3.
88. Vila J, Ruiz J, Goñi P. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV *parC* gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:757-62.
89. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, Lavender H, Murthy A, Jacobs MR, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3628-34.
90. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1607-15.
91. Lopez-Rojas R, Domínguez-Herrera J, McConnell MJ, Docobo F, Smani Y, Fernandez M, et al. Impaired virulence and in vivo fitness of colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dis* 2011;203:545-8.
92. Rolain JM, Roch A, Castanier M, Papazian L, Raoult D. *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin with impaired virulence: a case report from France. *J Infect Dis* 2011;204:1146-7.
93. Segal H, Thomas R, Gay EB. Characterization of class 1 integron resistance gene cassettes and the identification of a novel IS-like element in *Acinetobacter baumannii*. *Plasmid* 2003;49:169-78.
94. De Vries J, Wackernagel W. Integration of foreign DNA during natural transformation of *Acinetobacter* spp. by homology-facilitated illegitimate recombination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:2094-9.
95. Poirel L, Menuteau O, Agoli N, Cattoen C, Nordmann P. Outbreak of extended-spectrum β -lactamase VEB-1-producing isolates of *Acinetobacter baumannii* in a French hospital. *J Clin Microbiol* 2003;41:3542-7.
96. Ruiz J, Navia MM, Casals C, Sierra JM, Jimenez De Anta MT, Vila J. Integron-mediated antibiotic multi-resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Spain. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:907-11.
97. Oh JY, Kim KS, Jeong YW, Cho JW, Park JC, Lee JC. Epidemiological typing and prevalence of integrons in multiresistant *Acinetobacter* isolates. *APMIS* 2002;110:247-52.
98. Gallego L, Towner KJ. Carriage of class 1 integrons and antibiotic resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from northern Spain. *J Med Microbiol* 2001; 50:71-7.
99. Gombac F, Riccio ML, Rossolini GM, Lagatolla C, Tonin E, MontiBragadin C, Lavenia A, Dolzani L. Molecular characterization of integrons in epidemiologically unrelated clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from Italian hospitals reveals a limited diversity of gene cassette arrays. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3665-8.
100. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pan-drug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006; 55:1619-29.

101. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009;73:355-63.
102. Rodriguez-Martinez JM, Nordmann P, Ronco E, Poirel L. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3484-8.
103. Tian GB, Adams-Haduch JM, Taracila M, Bonomo RA, Wang HN, Doiet Y. Extended-spectrum AmpC cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*: ADC-56 confers resistance to cefepime. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4922-5.
104. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999).
105. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 315–21.
106. 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.
107. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 826–36.
108. Gomes Chagas TP, Rangel Carvalho K, De Oliveira Santos IC, D'Alincourt Carvalho-Assef AP, Dutra Asensi M. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008–2011): country wide spread of OXA-23–producing clones (CC15 and CC79). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79: 468–72.
109. Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/sulbactam: current status in severe bacterial infections. *Drugs* 2007; 67: 1829–49.
110. Corbella X, Ariza J, Ardanuy C. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 793–802.
111. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, Schlaeffer F, Alkan M, Porath et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect*. 2003;54:32-38.
112. Jimenez-Mejias ME, Pachón J, Becerril B, Palomino-Nicás J, Rodriguez-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam. *Clin Infect Dis* 1997;24:932-5.
113. Akers KS, Chaney C, Barsoumian A, Beckius M, Zera W, Yu, X, et al. Aminoglycoside resistance and susceptibility testing errors in *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *J Clin Microbiol*. 2010; 48:1132-8.
114. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:247-57.
115. Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, Karatzas S, Baltopoulos G. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2005;128:545-52.
116. Jung S, Yu JK, Shin SH, Park KG, Jekarl DW, Han K, et al. False susceptibility to amikacin by VITEK 2 in *Acinetobacter baumannii* harboring armA. *Ann Clin Lab Sci* 2010;40:167-71.
117. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008;8:751-62.
118. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008;62: 45-55.
119. Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible, D, Troy S. Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49: 220-9.
120. Hornsey M, Loman N, Wareham DW, Ellington MJ, Pallen MJ, Turton JF, et al. Whole-genome comparison of two *Acinetobacter baumannii* isolates from a single patient, where resistance developed during tigecycline therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1499- 1503.
121. Chan JD, Graves JA, Dellit TH. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med* 2010;25:343-8.

122. Mullangi PK, Pankey GA. Tigecycline in critical care. *Crit Care Clin* 2008;24:365–75
123. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME, McElmeel ML, Fulcher LC, Hospenthal D.R, Jorgens JH. Susceptibility of *Acinetobacter* strains isolated from deployed U.S. military personnel. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:376-8.
124. Bishburg E, Bishburg K. Minocycline—an old drug for a new century: emphasis on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:395-401.
125. Liang W, Liu XF, Huang J. Activities of colistin- and minocycline-based combinations against extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit patients. *BMC Infect Dis* 2011;11:109.
126. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, James D, Stockdale MW, Spence RP, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of acinetobacter in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). *J Antimicrob Chemother* 2002;49: 479–87.
127. Insa R, Cercenado E, Goyanes MJ, Morente A, Bouza E. In vitro activity of tigecycline against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 583–5.
128. Song JY, Kee SY, Hwang IS, Yamaguchi H, Abe S. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 317–22.
129. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, Woodford N, Warner M, et al. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and southeast England. *J Clin Microbiol* 2006;44: 3623–7.
130. 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: 1621–6.
131. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 9–25.
132. Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1078–81.
133. Jimenez-Mejias ME, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas FJ, Martin-Lozano D, Prados T, Pachon J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 212–14.
134. Katragkou A, Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4916–17.
135. Paramythiotou E, Karakitsos D, Aggelopoulou H, Sioutos P, Samonis G, Karabinis A. Post-surgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Effective treatment with intravenous and/or intraventricular colistin and therapeutic dilemmas. *Med Mal Infect* 2007; 37: 124–25.
136. Guardado AR, Blanco A, Asensi V, Perez F, Rial JC, Pintado V, et al. Multidrug-resistant acinetobacter meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 908–13.
137. Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/sulbactam: current status in severe bacterial infections. *Drugs* 2007; 67: 1829–49
138. Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in acinetobacter and its association with previous colistin therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52: 351-2.
139. Nemeč A, Dijkshoorn L. Variations in colistin susceptibility among different species of the genus *Acinetobacter*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:367-9.
140. Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and Enterobacteriaceae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Infect* 2007; 55: 49–57.
141. Hornsey M, Wareham DW. In vivo efficacy of glycopeptide-colistin combination therapies in a *Galleria mellonella* model of *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3534-7
142. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Utili R, Zarrilli R. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing

- OXA-58 carbapenemases. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:537-40.
143. Pachón ME, Docobo F, Jiménez ME, Ibanez J, Garcia A, Pichardo C, et al. Efficacy of rifampin, in monotherapy and in combinations, in an experimental murine pneumonia model caused by panresistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:895-901.
 144. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari MP, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2008;61: 417-20.
 145. Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:816-27.
 146. Shields RK, Kwak EJ, Potoski BA. High mortality rates among solid organ transplant recipients infected with extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: using in vitro antibiotic combination testing to identify the combination of a carbapenem and colistin as an effective treatment regimen. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70: 246-52.
 147. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2006; **53**: 274–78.
 148. Petrosillo N, Chinello P, Proietti MF, Cecchini L, Masala M, Franchi C, et al. Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: clinical outcome and adverse events. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 682–3.
 149. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3136–46.
 150. Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2659–62.
 151. Sobieszczyk ME, Furuya EY, Hay CM, Pancholi P, DellaLatta P, Hammer SM, et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;54: 566–69.
 152. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:349-58.
 153. Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant Gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 39–47.
 154. Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008; 102: 407–12.
 155. Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP, Roditakis G, Samonis G. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 596–9.
 156. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9: R53–59.
 157. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1804- 13.
 158. Cooper TW, Pass SE, Brouse SD, Hall RG. Can pharmacokinetic and pharmacodynamic principles be applied to the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter*? *Ann Pharmacother* 2011;45 (2):229-40
 159. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman, J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:142-50.
 160. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* 2012;54:1720-6.
 161. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Popula-

tion pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3430-6.

162. Kalin G, Alp E, Coskun R. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J Infect Chemother* 2012;18:872-7.
163. Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Intrathecal colistin for drug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infection: a case series and systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:888-94.
164. Celik IH, Oguz SS, Demirel G, Erdeve O, Dilmen U. Outcome of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* treated with aerosolized colistin in neonates: a retrospective chart review. *Eur J Pediatr* 2012;171:311-6.
165. Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012;117:1335-47.
166. Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2012;57: 1226-33
167. Claeys KC, Fiorvento AD, Rybak MJ. A Review of Novel Combinations of colistin and lipopeptide or glycopeptide antibiotics for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Dis Ther* (2014) 3:69–81
168. Framow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Crit Care Clin* 2011; 27:163–205.
169. Hong KB, Oh HS, Song JS. Investigation and control of an outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:685-90.
170. Denton M, Wilcox MH, Parnell P, Green D, Keer V, Hawkey PM, et al. Role of environmental cleaning in controlling an outbreak of *Acinetobacter baumannii* on a neurosurgical intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004;56:106-10.
171. Otter JA, Yezli S, French GL. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:687-99.
172. Jawad A, Heritage J, Snelling AM. Influence of relative humidity and suspending menstrua on survival of *Acinetobacter* spp. on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 1996;34: 2881-7.
173. Jawad A, Seifert H, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. *J Clin Microbiol* 1998;36:1938- 41.
174. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006;6:130.
175. Cooper RA, Griffith CJ, Malik RE, Obee P, Looker N. Monitoring the effectiveness of cleaning in four British hospitals. *Am J Infect Control* 2007;35:338-41.
176. Corbella X, Pujol M, Argerich MJ, Ayats J, Sendra M, Pena C, et al. Environmental sampling of *Acinetobacter baumannii*: moistened swabs versus moistened sterile gauze pads. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:458-60.
177. Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, Ito H, Arakawa Y. Reduction of disinfectant bactericidal activities in clinically isolated *Acinetobacter* species in the presence of organic material. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:568-76.
178. Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, Ito, H.; Arakawa, Y. Correlation between reduced susceptibility to disinfectants and multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* species. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1975-83.