

Original

Patrón de sensibilidad de aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii* en Madrid vs. Hong Kong

E. García-Peñuela, E. Aznar, T. Alarcón y M. López-Brea

Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue comparar el patrón de sensibilidad a siete antimicrobianos de cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas en el Hospital Universitario de la Princesa, de Madrid, con el de cepas de *A. baumannii* aisladas en el Hospital Queen Mary, de Hong Kong, desde enero de 2004 hasta marzo de 2005. Se estudiaron 74 cepas españolas y 30 de Hong Kong. Se determinó la CMI de siete antimicrobianos mediante dilución en agar. Los puntos de corte de las CMI para *Acinetobacter* spp. fueron los aprobados en 2004 por el NCCLS (para sulbactam, el correspondiente a ampicilina-sulbactam); para la colistina se consideró el punto de corte recomendado por la BSAC. El porcentaje más alto de actividad en las cepas españolas lo presentó colistina (98,64%), seguida de imipenem (94,59%) y de tobramicina (78,37%). Alrededor del 50% de las cepas fueron sensibles a sulbactam (54,05%) y amikacina (51,35%). La mayoría fueron resistentes a ofloxacino (2,7% de cepas sensibles) y ceftazidima (1,35% de cepas sensibles). Las cepas chinas presentaron elevados porcentajes de sensibilidad a la mayoría de los antimicrobianos, siendo de un 96,66% para colistina, sulbactam, tobramicina y amikacina, algo inferior para imipenem (93,33%) y ofloxacino (90%), y sólo a la ceftazidima presentaron baja sensibilidad (10%). En conclusión, se encontraron mayores porcentajes de resistencia en las cepas españolas frente a las de Hong Kong para la mayoría de los antimicrobianos probados. Cabe destacar el ofloxacino, para el cual el porcentaje es prácticamente a la inversa (90% sensibles en Hong Kong y 93% resistentes en Madrid). Los patrones de sensibilidad de *A. baumannii* presentan importantes diferencias entre lugares tan distantes como Madrid y Hong Kong.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii* - Resistencia - CMI

Susceptibility pattern of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Madrid vs. Hong Kong

SUMMARY

The objective of this study was to compare the susceptibility to seven antimicrobials of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from H. U. de La Princesa of Madrid vs. *A. baumannii* clinical isolates from Hospital Queen Mary of Hong Kong from January 2004 to March 2005. A total of 74 strains isolated from our hospital and 30 strains attended to Hospital Queen Mary were studied. The MIC (minimal inhibitory concentration) was determined by agar dilution method. NCCLS recommended breakpoints were used against imipenem, tobramycin, amikacin, ofloxacin and ceftazidime. For sulbactam the break point for ampicillin/sulbactam was used. BSAC breakpoint was considered against colistin. Colistin showed the highest susceptibility percentage in Spanish strains (98.64%), followed by imipenem (94.59%) and tobramycin (78.37%). About 50% of the clinical isolates were susceptible to sulbactam (54.05%) and amikacin (51.35%). The majority of the strains were resistant to ofloxacin (2.7% of susceptible strains) and ceftazidime (1.35% of susceptible strains). In the Hong Kong clinical isolates, high susceptibility percentages were shown for most antimicrobials: 96.66% to colistin, sulbactam, tobramycin and amikacin; lower for imipenem (93.33%) and ofloxacin (90%). Ceftazidime presented the lowest susceptibility percentage (10%). In conclusion, higher resistant percentages in Spanish strains than Chinese strains were obtained for most antimicrobials tested. To ofloxacin, 90% of Hong Kong isolates were susceptible while 93% of Madrid isolates were resistant. Geographically remote populations (such as Madrid and Hong Kong) showed important differences according to the susceptibility patterns.

Key words: *Acinetobacter baumannii* - Resistance - MIC

INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Acinetobacter* son ubicuas en la naturaleza. Se ha comprobado que pueden sobrevivir en objetos secos inanimados durante días, como *Staphylococcus aureus* (1, 2). Así, pueden aislarse de material hospitalario como aparatos de ventilación mecánica, catéteres, duodenoscopios, guantes contaminados, almohadas, dispensadores de jabón, medicación multidosis, baños de diálisis peritoneal, etc. (3). Cerca del 25% de los individuos sanos presentan colonización cutánea y el 7% colonización transitoria de la región faríngea. *Acinetobacter* spp. son los microorganismos gramnegativos más persistentes en el estado de portador entre el personal sanitario.

En las últimas décadas se ha producido un incremento importante de las infecciones nosocomiales producidas por *Acinetobacter baumannii*, principalmente en las unidades de cuidados intensivos y quemados, donde el uso masivo de antibióticos puede seleccionar la aparición de cepas multirresistentes (4). La mayoría de estas infecciones son consideradas oportunistas y afectan a pacientes inmunodeprimidos, generalmente después de métodos de diagnóstico y tratamientos invasivos (5). Sin embargo, es difícil saber la verdadera frecuencia de infección, pues su aislamiento puede reflejar una colonización y no una infección (6).

Las especies de *Acinetobacter* se han visto implicadas en distintos tipos de infecciones, tales como septicemias, neumonías, infecciones de vías urinarias, meningitis e incluso endocarditis (7, 8). El complejo *A. calcoaceticus-A. baumannii* representa más del 80% del total de aislamientos clínicos de *Acinetobacter*.

El aislamiento de *Acinetobacter* de pacientes colonizados no requiere una terapia específica. Las infecciones moderadamente graves pueden responder a la monoterapia. La meningitis, la endocarditis, la osteomielitis y las bacteriemias requieren terapia antimicrobiana sistémica intensiva y se basan en tratamientos combinados, generalmente de un carbapenémico y un aminoglucósido.

El tratamiento de elección en la mayoría de los hospitales suele ser el imipenem, pero se han producido brotes epidémicos resistentes a este fármaco (9). Entre las alternativas se encontraría ampicilina-sulbactam, pero principalmente se recomiendan combinaciones de imipenem o ampicilina-sulbactam junto con un aminoglucósido (amikacina o tobramicina) o ticarcilina-ácido clavulánico más tobramicina (10).

Uno de los principales problemas que presenta *A. baumannii* es su multirresistencia. Los aislamientos multirresistentes han aumentado en todo el mundo durante las últimas décadas, aunque se pueden observar importantes dife-

rencias en función del país, destacando el rápido desarrollo de resistencia a las quinolonas en Francia, a los aminoglucósidos en Alemania y a los carbapenémicos en determinadas regiones (11, 12).

Los patrones de sensibilidad también varían de forma importante de unos hospitales a otros y de unos países a otros. Así, el objetivo de este estudio fue comparar el patrón de sensibilidad a siete antimicrobianos, utilizando como técnica la dilución en agar, de cepas de *A. baumannii* aisladas en el Hospital Universitario de la Princesa de Madrid con el de cepas aisladas en el Hospital Queen Mary de Hong Kong, desde enero de 2004 hasta marzo de 2005.

MATERIALES Y MÉTODOS

Microorganismos

Desde enero de 2004 hasta marzo de 2005 se incluyeron 74 cepas de *A. baumannii* españolas, aisladas e identificadas en nuestro hospital por los métodos microbiológicos habituales, y 30 cepas del Hospital Queen Mary de Hong Kong. Todas las cepas chinas procedían de hemocultivos, mientras que de las españolas 35 se obtuvieron de

Tabla 1. Solventes de los antibióticos incluidos en este estudio.

Antibiótico	Solvente
Tobramicina	Agua
Amikacina	Agua
Imipenem	Tampón fosfato pH 7,2 (0,01 mol/l)
Ceftazidima	Carbonato sódico 10%
Sulbactam	Tampón fosfato pH 6 (0,1 mol/l)
Colistina	Agua
Ofloxacino	1/2 vol agua + NaOH (1M) gota a gota hasta disolver

Tabla 2. Valores de CMI (mg/l) considerados para las categorías de sensible, intermedio o resistente (13, 14).

	Sensible	Intermedio	Resistente
Colistina	≤4		≥8
Imipenem	≤4	8	≥16
Ceftazidima	≤8	16	≥32
Sulbactam	≤8/4	16/8	≥32/16
Ofloxacino	≤2	4	≥8
Tobramicina	≤4	8	≥16
Amikacina	≤16	32	≥64

Tabla 3. Actividad comparada de los antimicrobianos estudiados sobre los aislamientos clínicos de *A. baumannii* de Madrid y de Hong Kong.

	Madrid			Hong Kong		
	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	Intervalo (mg/l)	CMI ₅₀ (mg/l)	CMI ₉₀ (mg/l)	Intervalo (mg/l)
Colistina	0,5	0,5	0,125-8	1	4	0,5-8
Imipenem	2	4	0,125-64	0,125	0,5	0,06-16
Ceftazidima	32	64	4->128	32	64	8-64
Sulbactam	4	16	1-16	0,5	1	0,25-16
Ofloxacino	128	>128	0,06->128	0,25	0,5	0,06-16
Tobramicina	2	16	0,5-128	0,5	1	0,25-32
Amikacina	4	128	0,5->128	1	2	0,25->128

broncoaspirados, 10 de lesiones cutáneas, ocho de hemocultivos, ocho de catéteres, cuatro de orina, tres de esputo, tres de líquido ascítico, una de biopsia pulmonar, una de líquido pericárdico y una de válvula mitral. Entre los servicios de procedencia, la Unidad de Cuidados Intensivos fue el más prevalente, aunque hubo muestras de otros como Hematología, Reanimación, Medicina Interna, etc.

Antimicrobianos

Se estudiaron siete antimicrobianos: colistina, imipenem, ceftazidima, sulbactam, ofloxacino, tobramicina y amikacina; se obtuvieron en forma de sustancia valorada con potencia conocida y disueltos en el solvente adecuado recomendado por el fabricante o el NCCLS (13) (Tabla 1).

Método de dilución en agar

Se determinó el crecimiento de microorganismos en presencia de concentraciones crecientes del antibiótico previamente diluido en el medio de cultivo (agar Müller-Hinton). Se prepararon diluciones dobles seriadas de cada antimicrobiano, desde 128 a 0,008 mg/l, que se depositaron en diferentes placas de Petri estériles a las que posteriormente se añadió agar Müller-Hinton. A partir de un cultivo reciente obtenido en agar sangre incubado durante 24 horas a 37 °C se preparó un inóculo directo en agua estéril con una densidad óptica de 0,5 de la escala McFarland, y se diluyó en proporción 1:10 para obtener un inóculo final de 10⁷ UFC/ml. La inoculación en las placas se realizó mediante un replicador automático (replicador de Steers) que dispensa gotas de 1 a 2 µl, de modo que se consigue un inóculo final en el agar de 10⁴ UFC/gota. Las placas se incubaron durante 24 horas a 37 °C y se determinó el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) como la con-

centración más baja de antibiótico que inhibía el crecimiento bacteriano visible.

Puntos de corte

Los puntos de corte de sensibilidad y resistencia para *Acinetobacter* spp. utilizados fueron los aprobados por la normativa del año 2004 del NCCLS (13) (Tabla 2). En el caso del sulbactam, el punto de corte fue el correspondiente a ampicilina-sulbactam. Para la colistina se consideró el punto de corte recomendado por la BSAC: ≤4 mg/l (sensible) y ≥8 mg/ml (resistente) (14).

RESULTADOS

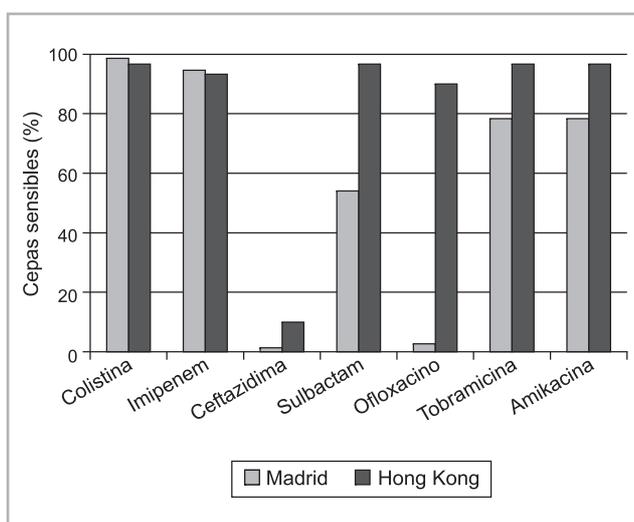
En la Tabla 3 se muestra la CMI de cada antimicrobiano que inhibe al 50% (CMI₅₀) y al 90% (CMI₉₀) de los microorganismos, comparando los resultados obtenidos en las cepas de Madrid y las de Hong Kong.

Con los datos de CMI obtenidos para los diferentes antimicrobianos y cada cepa, se calcularon los porcentajes de sensibilidad que se reflejan en la Tabla 4 y la Fig. 1.

El porcentaje más alto de sensibilidad en las cepas españolas lo presentó la colistina (98,64%), seguida del imipenem (94,59%) y la tobramicina (78,37%). Alrededor del 50% de las cepas fueron sensibles al sulbactam (54,05%) y la amikacina (51,35%). La mayoría fueron resistentes al ofloxacino (2,7% de cepas sensibles) y la ceftazidima (1,35% de cepas sensibles). En el caso de las cepas chinas, presentaron elevados porcentajes de sensibilidad a la mayoría de los antimicrobianos, siendo de un 96,66% para la colistina, el sulbactam, la tobramicina y la amikacina, algo inferior para el imipenem (93,33%) y el ofloxacino (90%), y solamente a la ceftazidima presentaron un bajo porcentaje de sensibilidad (10%).

Tabla 4. Porcentaje de cepas sensibles, intermedias y resistentes en las dos poblaciones estudiadas.

	Madrid			Hong Kong		
	Sensibles	Intermedias	Resistentes	Sensibles	Intermedias	Resistentes
Colistina	98,64%	0%	1,35%	96,66%	0%	3,33%
Imipenem	94,59%	0%	5,4%	93,33%	3,33%	3,33%
Ceftazidima	1,35%	9,46%	89,18%	10%	6,66%	83,33%
Sulbactam	54,05%	10,81%	35,13%	96,66%	0%	3,33%
Ofloxacino	2,7%	4,05%	93,24%	90%	0%	10%
Tobramicina	78,37%	6,75%	14,86%	96,66%	0%	3,33%
Amikacina	51,35%	6,75%	41,89%	96,66%	0%	3,33%

**Figura 1.** Porcentajes de sensibilidad de *A. baumannii* a los siete antibióticos en las dos ciudades estudiadas.

DISCUSIÓN

La sensibilidad antimicrobiana en *Acinetobacter* ha experimentado grandes cambios en las últimas décadas. En los años 1970, los aislamientos de *Acinetobacter* eran sensibles a la mayoría de los antimicrobianos, pero desde entonces han ido emergiendo como patógenos nosocomiales oportunistas multirresistentes. En la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha se cita a los carbapenémicos como los antibióticos de elección que siguen siendo más activos frente a *Acinetobacter* spp., aunque también están apareciendo cepas resistentes y en los últimos años se ha observado un aumento de los porcentajes de resistencia al imipenem (15). Sin embargo, el distinto uso de los antimicrobianos probablemente es la causa de que existan discrepancias en la sensibilidad antibiótica entre diferentes países y hospitales. En nuestro estudio se observaron claras diferencias en el patrón de sensibilidad de *A. baumannii* en

el Hospital Universitario de la Princesa, de Madrid, y el Hospital Queen Mary, de Hong Kong. Los porcentajes de sensibilidad fueron mayores en los aislamientos de Hong Kong para la mayoría de los antibióticos estudiados. Comparando nuestros datos con los patrones de sensibilidad de diferentes lugares citados en otros estudios (16), se puede comprobar que pese a haber aumentado la resistencia de *A. baumannii* a todas las familias de antibióticos y de forma generalizada en todo el mundo, todavía se aprecian importantes diferencias entre lugares geográficamente distantes. Los porcentajes de resistencia a los carbapenémicos varían de manera significativa entre los países. Desde 1997 a 2001 se observó un incremento anual en Argentina; por el contrario, en Chile fue rara y en Brasil disminuyó significativamente (17). Es probable que el aumento en el uso de cefalosporinas y carbapenémicos haya seleccionado la hiperproducción de enzimas de tipo AmpC, más mutaciones en determinadas porinas, en Estados Unidos, y la producción de OXA y metalobetalactamasas en otras áreas del mundo, reduciendo la eficacia de todos los antibióticos betalactámicos (18, 19). Aunque el imipenem sigue siendo uno de los fármacos más activos, como ya se ha comentado, se han descrito brotes de *Acinetobacter* resistentes a los carbapenémicos en América, Europa, África y Asia (20, 21). En el año 2001, la INSPEAR (*International Network for the Study and Prevention of Emerging Antimicrobial Resistance*) definió la aparición de resistencia a los carbapenémicos en *Acinetobacter* como un acontecimiento global que requiere una rápida intervención epidemiológica y microbiológica (22).

La eficacia del sulbactam para el tratamiento de las infecciones graves producidas por *Acinetobacter*, como meningitis y ventriculitis, ha sido bien documentada, pero la resistencia a este antimicrobiano está aumentando (23, 24). La colistina por vía intravenosa y la polimixina B se han utilizado con éxito frente a *Acinetobacter* resistentes a los

carbapenémicos, pero en algunos estudios la CMI de colistina para aislamientos clínicos de *Acinetobacter* se encontró entre 1,0 y 128 mg/l, lo que indica la presencia de cepas resistentes (25-27), y se han observado casos de resistencia a la polimixina B durante el tratamiento en monoterapia (28). La combinación de carbenicilina y un aminoglucósido presenta sinergia bactericida incluso en caso de resistencia moderada al aminoglucósido. Se ha comprobado la eficacia del imipenem y el meropenem cuando se usan solos o en combinación con 4-fluoroquinolonas, rifampicina, colistina o un aminoglucósido, presentando en este caso un efecto sinérgico *in vitro* frente a aislamientos de *A. baumannii* multirresistentes (10).

Las diferencias existentes en las tasas de resistencia podrían estar relacionadas con la expresión de diferentes mecanismos de resistencia a los antimicrobianos entre los aislamientos de este microorganismo. Estas diferencias también se observan en los valores de las CMI; así, en el presente estudio destaca el ofloxacino, para el cual los porcentajes de sensibilidad fueron prácticamente a la inversa en un lugar y en otro, obteniendo una CMI₉₀ de ofloxacino >128 mg/l en las cepas españolas y de 0,5 mg/l en las chinas.

En conclusión, en nuestro estudio, al comparar los patrones de sensibilidad de cepas de *A. baumannii* de diferentes orígenes, se obtuvieron mayores porcentajes de resistencia en las cepas españolas frente a las chinas para la mayoría de los antimicrobianos probados.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer la colaboración del Dr. P.C. Woo, del Hospital Queen Mary de Hong Kong, por cedernos los aislamientos clínicos de *A. baumannii* de su hospital, sin los cuales no hubiera sido posible realizar este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Wendt, C., Dietze, B., Dietze, E. y cols. *Survival of Acinetobacter on dry surfaces*. J Clin Microbiol 1997; 35: 1394-1397.
- Wagenvoort, J.H.T., Joosten, E.J.A.J. *An outbreak of Acinetobacter baumannii that mimics MRSA in its environmental longevity*. J Hosp Infect 2002; 52: 226-227.
- Bergogne-Berezin, E. *The increasing significance of outbreaks of Acinetobacter spp.: The need for control and new agents*. J Hosp Infect 1995; 30 (Suppl.): 441-452.
- Lortholary, O., Fagon, J.Y., Hoi, A.B. y cols. *Nosocomial acquisition of multiresistant Acinetobacter baumannii: Risk factors and prognosis*. Clin Infect Dis 1995; 20: 790-796.
- Chastre, J., Trouillet, J.L. *Problem pathogens (Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter)*. Semin Resp Infect 2000; 15: 287-298.
- Struelens, M.J., Carlier, E., Maes, N., Serruys, E., Quint, W.G., Van Belkum, A. *Nosocomial colonization and infection with multiresistant Acinetobacter baumannii: Outbreak delineation using DNA macrorestriction analysis and PCR-fingerprinting*. J Hosp Infect 1993; 25: 15-32.
- Bergogne-Berezin, E., Towner, K.J. *Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features*. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 148-165.
- Van Looveren, M., Goossens, H., and the ARPAC Steering Group. *Antimicrobial resistance of Acinetobacter spp. in Europe*. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 684-704.
- Tankovic, J., Legrand, P., De Gatines, G. y cols. *Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii by phenotypic and genotypic typing methods*. J Clin Microbiol 1994; 32: 2677-2681.
- Marques, M.B., Brookings, E.S., Moser, S.A. y cols. *Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities of nosocomial isolates of Acinetobacter baumannii and synergistic activities of nine antimicrobial combinations*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 881-885.
- Manikal, V.M., Landman, D., Saurina, G. y cols. *Endemic carbapenem-resistant Acinetobacter species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic use*. Clin Infect Dis 2000; 31: 101-106.
- Corbella, X., Montero, A., Pujol, M. y cols. *Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol 2000; 38: 4086-4095.
- National Committee on Clinical Laboratory Standards. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 14th Informational Supplement. M100-S14. NCCLS, Wayne, PA, USA; 2004, Vol. 24, no. 1.
- Andrews, J.M. *BSAC standardized disc susceptibility testing method*. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 43-57.
- Fernández-Cuenca, F., Pascual, A., Ribera, A. y cols. *Diversidad clonal y sensibilidad a los antimicrobianos de Acinetobacter baumannii aislados en hospitales españoles*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2004; 22: 267-271.
- Karlowsky, J.A., Draghi, D.C., Jones, M.E., Thornsberry, C., Friendland, I.R., Sahm, D.F. *Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1681-1688.
- Tognim, M.C., Andrade, S.S., Silbert, S., Gales, A.C., Jones, R.N., Sander, H.S. *Resistance trends of Acinetobacter spp. in Latin America and characterization of international dissemination of multidrug resistant strains: Five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program*. Int J Infect Dis 2004; 8: 284-291.
- Rahal, J.J., Urban, C. *Acinetobacter*. Semin Respir Crit Care Med 2000; 21: 341-348.
- Nordmann, P., Poirel, L. *Emerging carbapenemases in gramnegative aerobes*. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 321-331.
- Afzal-Shah, M., Livermore, D.M. *Worldwide emergence of carbapenem-resistant Acinetobacter spp.* J Antimicrob Chemother 1998; 41: 576-577.
- Da Silva, G.J., Leitao, G.J., Peixe, L. *Emergence of carbapenem-hydrolyzing enzymes in Acinetobacter baumannii clinical isolates*. J Clin Microbiol 1999; 37: 2109-2110.
- Richet, H.M., Mohammed, J., McDonald, L.C., Jarvis, W.R. *Building communication networks: International network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance*. Emerg Infect Dis 2001; 7: 319-322.

23. Jiménez-Mejías, M.E., Pachón, J., Becerril, B. y cols. *Treatment of multi-drug resistant Acinetobacter baumannii meningitis with ampicillin/sulbactam*. Clin Infect Dis 1997; 24: 932-935.
24. Wood, G.C., Hanes, S.D., Croce, M.A. y cols. *Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of Acinetobacter ventilator-associated pneumonia*. Clin Infect Dis 2002; 34: 1425-1430.
25. Catchpole, C.R., Andrews, J.M., Brenwald, N. y cols. *A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium*. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 255-260.
26. Montero, A., Ariza, J., Corbella, X. y cols. *Efficacy of colistin versus β -lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1946-1952.
27. Garnacho-Montero, J., Ortíz-Leyba, C., Jiménez-Jiménez, F. y cols. *Treatment of multi-drug resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: A comparison with imipenem-susceptible VAP*. Clin Infect Dis 2003; 36: 1111-1118.
28. Urban, C., Mariano, N., Rahal, J.J. y cols. *Polymyxin B resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates susceptible to recombinant BPI21 and cecropin P1*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 994-995.