

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# Acinetobacter baumannii multirresistente: un reto para la terapéutica actual

## Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a challenge for current therapeutic

Roberto Carlos Barletta Farías<sup>1</sup> Leonardo Javier Pérez Ponce<sup>1</sup> Gabriela Castro Vega<sup>1</sup> Misael Pujol Pérez<sup>1</sup> Jorge Emilio Barletta del Castillo<sup>2</sup> Yeny Dueñas Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

<sup>2</sup> Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cuba

### Cómo citar este artículo:

Barletta-Farías R, Pérez-Ponce L, Castro-Vega G, Pujol-Pérez M, Barletta-del-Castillo J, Dueñas-Pérez Y. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. **Medisur** [revista en Internet]. 2018 [citado 2020 Abr 1]; 16(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3783>

### Resumen

En los últimos años *Acinetobacter baumannii* se ha convertido en uno de los gérmenes de mayor relevancia clínica, lo cual le convierte en un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales multirresistentes. El presente trabajo tuvo como objetivo describir los mecanismos de resistencia de *Acinetobacter baumannii* frente a múltiples fármacos, así como explicar las estrategias terapéuticas actuales en cepas multirresistentes; para ello fueron consultadas 37 fuentes bibliográficas. Los mecanismos implicados en la resistencia del microorganismo comprenden la inhibición del antibiótico por  $\beta$ -lactamasas, disminución de la permeabilidad de los antibióticos por pérdida de porinas, presencia de bombas de expulsión y la alteración del sitio de acción del fármaco. Se recomienda que el tratamiento de elección en cepas multirresistentes sea la colistina y la tigeciclina, aunque se pueden utilizar otros fármacos y combinaciones entre estos.

**Palabras clave:** *Acinetobacter baumannii*, farmacoresistencia microbiana, tratamiento farmacológico

### Abstract

In the last years *Acinetobacter baumannii* has become one of the germs of higher clinical relevance, which really turns it into a paradigm in the nosocomial multi-drug resistant infections. The present work had the objective of describing the resistance mechanisms of *Acinetobacter baumannii* to multiple drugs, so as to explain current therapeutic strategies in multidrug-resistant strains; for that 37 bibliographic resources were consulted. The mechanisms involved in the micro-organism resistance include inhibition to the antibiotic by  $\beta$ -lactamases, decreasing of antibiotic permeability due to porin loses, presence of efflux pumps and drug action site disturbances. It is recommended that the treatment of choice in multi-drug resistant strains is colistin and tigecycline, though other drugs may be used so as their combination.

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, drug resistance, microbial, drug therapy

**Aprobado:** 2018-04-02 10:05:44

**Correspondencia:** Roberto Carlos Barletta Farías. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos [medrcbf951104@ucm.cfg.sld.cu](mailto:medrcbf951104@ucm.cfg.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antibióticos es en la actualidad una de las mayores amenazas para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo.<sup>1</sup>

*Acinetobacter baumannii* es un cocobacilo gramnegativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positiva, oxidasa positiva, e inmóvil, que ha pasado en los últimos años de ser considerado un microorganismo de poca relevancia clínica, a convertirse en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, por lo que constituye un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales multirresistentes.<sup>2</sup>

Desde la pasada década, *Acinetobacter baumannii* ha aumentado significativamente su prevalencia y, con ella, los mecanismos de resistencia. Según el último Estudio Nacional de Vigilancia en Infección Nosocomial realizado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades e Infecciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC, citado por Hart Casares y colaboradores), los mecanismos de resistencia que ha logrado desarrollar *A. Baumannii*, ocupan los primeros lugares como causantes de infecciones nosocomiales que afectan a pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).<sup>3</sup>

En más de 300 hospitales de los Estados Unidos de América, las proporciones de resistencia a carbapenémicos en 3601 aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, aumentaron de 9 % en 1995 a 40 % en 2004.<sup>3</sup> En España se han llevado a cabo dos estudios multicéntricos en los años 2000 y 2010, cuyos datos de sensibilidad a los antimicrobianos denotaron que la resistencia a carbapenémicos aumentó significativamente entre 2000 y 2010, así como las tasas de resistencia a ceftazidima, piperacilina y colistina.<sup>4</sup>

En Cuba la situación es similar. Un estudio realizado en el Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras en el año 2010, obtuvo altos porcentajes de resistencia a todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluso con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas. La resistencia fue de 100 % frente al ampicilina, 98,6 % para ticarcilina-ácido clavulánico y 66,7 % para ticarcilina-tazobactam. Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación mostraron también altos porcentajes de resistencia: 98,6 % para ceftriaxona y 77,8 %

para cefepime, respectivamente. Respecto a los carbapenémicos, se obtuvo 90 % de resistencia para el meropenem y 82,5 % para el imipenem.<sup>3</sup>

Actualmente es clasificado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas como uno de los seis más importantes microorganismos multirresistentes a nivel mundial.<sup>5</sup>

La creciente aparición de bacterias resistentes al tratamiento en el ámbito intrahospitalario, se ha asociado al frecuente uso de antibióticos de amplio espectro y a la elevada incidencia de pacientes con infecciones graves, situación preocupante para toda la comunidad científica; ya que no se ha llegado a concretar un tratamiento que pueda ser efectivo a la variabilidad de cepas de *Acinetobacter baumannii* existentes. De ello se deriva el interés que reviste conocer los mecanismos que permiten a *Acinetobacter baumannii* desarrollar su multirresistencia, y los fármacos que actúan con mayor eficacia sobre este microorganismo. El presente trabajo tiene como objetivo describir los mecanismos de resistencia de *Acinetobacter baumannii* frente a múltiples fármacos, así como explicar las estrategias terapéuticas de manejo actual para enfrentar este microorganismo.

## DESARROLLO

El amplio espectro de definiciones de multirresistencia, comprende desde la definición de *Acinetobacter baumannii* multirresistente (AB-MR) como aquel que muestra resistencia al menos a dos de los antibióticos más utilizados (cefalosporinas antipseudomónicas, carbapenemes antipseudomónicos, fluorquinolonas, aminoglucósidos, sulbactam), hasta aquella en la que el término describe aislamientos con resistencia a todos menos uno de los antibióticos testados (habitualmente polimixinas).<sup>2</sup>

Probablemente la definición más aceptada sea la que considera multirresistencia a antibióticos como la resistencia a más de dos de los siguientes grupos de antibióticos: cefalosporinas antipseudomónicas (cefepime, ceftazidima), carbapenemes antipseudomónicos (meropenem, imipenem), fluorquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina) o sulbactam.<sup>2</sup>

De mayor relevancia podría ser la definición de panresistencia (AB-PR), entendiendo como tal la

resistencia a todos los antibióticos considerados de primera línea por su actividad frente a *A. baumannii*, lo que incluye a los betalactámicos (y dentro de ellos carbapenemes y sulbactam-concentración mínima inhibitoria (CMI)>4 mg/l), fluorquinolonas y aminoglucósidos. En la actualidad se considera que, dado el incremento en el uso de polimixinas y tigeciclina, esta definición tendrá que incluir también a dichos agentes.<sup>2</sup>

#### Factores de riesgo y de virulencia

Se considera generalmente que *A. baumannii* es un microorganismo de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos. Se han identificado múltiples factores de riesgo para la adquisición de infecciones por este microorganismo, entre los que se incluyen enfermedad de base grave, ventilación mecánica prolongada, antibioticoterapia previa, colonización anterior por *Acinetobacter baumannii* y estancia prolongada en la UCI.<sup>4</sup>

Poco se ha dilucidado en relación a los factores de virulencia de *Acinetobacter baumannii*, a pesar de que se cree que son varios los que potencian su patogenicidad:<sup>5,6</sup>

1. La proteína OmpA, un miembro de las proteínas de membrana externas, se considera como uno de los principales determinantes en su capacidad de virulencia. OmpA se une a la célula epitelial y a las mitocondrias del hospedero, desencadenando edema, disfunción mitocondrial y finalmente apoptosis, lo que sugiere que esta puede ser una vía por la cual *Acinetobacter baumannii* induce daño a humanos durante la infección. La OmpA es la proteína de superficie más abundante de este patógeno y está implicada en la resistencia al sistema de complemento y la formación de biopelículas, dos importantes mecanismos que ayudan a promover su supervivencia tanto dentro como fuera del hospedero.
2. La capacidad de *Acinetobacter baumannii* para formar biopelículas permite su crecimiento constante en

condiciones ambientales desfavorables, como vidrio y material inerte de los equipos médicos.

3. Lipopolisacárido (LPS) que contiene la fracción de lípido A, el núcleo de hidratos de carbono y el antígeno O, así como los polisacáridos capsulares que permiten la adhesión a las células epiteliales humanas en conjunto con las fimbrias.
4. Las vesículas de membrana externa están constituidas por proteínas periplásmicas del tipo de las proteínas OmpA, proteasas y hemolisinas, fosfolípidos y LPS, las cuales favorecen la entrada de factores de virulencia en las células del hospedero, la transferencia horizontal de los genes y la protección de las bacterias a la respuesta inmune.
5. Las fosfolipasas bacterianas son enzimas lipolíticas que catalizan la escisión de fosfolípidos. Se considera que estas enzimas contribuyen a la patogénesis y favorecen la lisis de las células del huésped, mediante la escisión de los fosfolípidos presentes en la membrana celular y la degradación de los fosfolípidos que se encuentran en las barreras mucosas, lo que facilita la entrada del microorganismo.
6. Las proteínas de unión a penicilina (PBP, del inglés *penicillin binding protein*) también participan en las etapas finales de la biosíntesis de la capa de péptido glucano y, por tanto, contribuyen a la estabilidad de la célula bacteriana.
7. Producción de *slime*.
8. Producción de sideróforos. Algunas cepas producen aerobactinas y proteínas de la membrana externa dependientes del hierro, que le permiten vivir en el cuerpo humano.<sup>5,6</sup>

#### Mecanismos de resistencia de *Acinetobacter baumannii*

Los mecanismos de resistencia identificados en cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*, se agrupan en cuatro grandes grupos

o categorías:<sup>7-9</sup>

1. Modificación y desactivación del antibiótico por hidrólisis mediada por enzimas ( $\beta$ -lactamasas). Las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que este pierda su funcionalidad. Las  $\beta$ -lactamasas son las más prevalentes; son proteínas capaces de hidrolizar el anillo  $\beta$ -lactámico que poseen los antibióticos de esta familia. Las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos pueden modificar estos antibióticos mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación.
2. Disminución de la permeabilidad del antibiótico en la membrana externa a causa del decrecimiento de la expresión de porinas. Estas son estructuras proteicas que forman un canal a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Una de sus principales funciones es facilitar el transporte de pequeñas moléculas hidrofílicas, tales como mono y disacáridos, nucleósidos y aminoácidos, desde el medio externo al espacio periplásmico. Los carbapenémicos utilizan esta estructura para llegar a su sitio blanco; ante la presión de selección que ejercen, emergen cepas de bacterias mutantes deficientes en porinas, ya sea porque transportan mutaciones que generan porinas alteradas no funcionales, o una expresión disminuida de estas.
3. Expulsión del antibiótico mediante la expresión de bombas de flujo o de expulsión. Las bombas de flujo son estructuras proteicas capaces de expulsar del citoplasma y del periplasma bacteriano, compuestos tóxicos para la bacteria, tales como metabolitos, detergentes, solventes orgánicos y antibióticos. Para su funcionamiento utilizan la hidrólisis de ATP o un mecanismo de contra-transporte iónico

como sustrato de energía. Su expresión puede ser permanente o inducida. El sistema AdeABC ha sido el más estudiado de todas las bombas de expulsión en *Acinetobacter baumannii*; puede expulsar  $\beta$ -lactámicos (incluyendo carbapenémicos), aminoglucósidos, macrólidos, cloranfenicol, tigeciclina, tetraciclinas, fluoroquinolonas y trimetoprim.

4. Alteraciones del sitio de acción. Las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une a la bacteria para interrumpir una función vital de esta. Es un mecanismo utilizado por las bacterias grampositivas, sin embargo, el número de reportes de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos mediado por este mecanismo, ha ido en aumento. En el caso de los carbapenémicos, la modificación en las PBP disminuye su afinidad por los  $\beta$ -lactámicos, sin afectar su función dentro de la célula bacteriana.<sup>7-9</sup>

#### Mecanismos de resistencia de *Acinetobacter baumannii* por grupo de antibióticos

- En *A. baumannii* el mecanismo de resistencia más importante a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos es la degradación enzimática por  $\beta$ -lactamasas cromosomales o plasmidiales, aunque múltiples mecanismos actúan en la misma dirección. Las  $\beta$ -lactamasas se dividen en cuatro grupos: clase A de Ambler (Penicilinasas), clase B de Ambler (Metaloenzimas), clase C de Ambler (Cefalosporinasas) y clase D de Ambler (Oxacilinasas).<sup>5,10</sup>

Las  $\beta$ -lactamasas de clase A se han reportado raramente en *Acinetobacter baumannii*. Entre ellas se encuentran las de espectro reducido: TEM-1 y TEM-2 y la carbenicilinasas CARB-5, cuya importancia clínica actual es limitada dada la potencia de otros determinantes de resistencia; las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), como VEB-1, PER-1, TEM-92 y CTX-M-2 y las de tipo KPC, con microorganismos resistentes a los oximino- $\beta$ -lactámicos, por ejemplo: cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoxima o ceftazidima.<sup>5,11,12</sup>

Las  $\beta$ -lactamasas clase B, metalo- $\beta$ -lactamasas,

son enzimas dependientes de zinc cuya actividad es inhibida por el ácido etildiaminotetraacético, pero no por carbapenémicos o inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, como el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar todos los  $\beta$ -lactámicos, incluyendo los carbapenémicos, excepto el monobactámico aztreonam. Se han identificado tres grupos, IMP, VIM y SIM.<sup>5,11</sup>

*Acinetobacter baumannii* posee una cefalosporinasa tipo AmpC no inducible denominada ADC (del inglés *Acinetobacter-derived cephalosporinase*), mecanismo de resistencia más frecuente de esta bacteria a los  $\beta$ -lactámicos. La sobreexpresión de ADC está mediada por la presencia de secuencias de inserción que contienen promotores que favorecen la transcripción del gen, como la IS*Aba1* e IS*Aba125*. Se estima que aproximadamente 50 % de las cepas de *Acinetobacter baumannii* tienen hiperproducción de ADC. Cuando esta enzima se expresa en bajo nivel confiere resistencia a ampicilina; sin embargo, cuando está sobreexpresada produce resistencia a cefalotina, piperacilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam. Con respecto a los carbapenémicos, AmpC presenta baja afinidad, sin embargo, cuando hay sobreproducción de la enzima asociada con alteraciones en la permeabilidad de la membrana externa —como la pérdida de porinas o la expresión aumentada de bombas de eflujo—, es suficiente como para producir fenotipos de resistencia.<sup>7,11</sup>

Las oxacilinasas (OXA),  $\beta$ -lactamasas de clase D, también se encuentran en especies de *Acinetobacter baumannii*; existen múltiples subtipos con diversos patrones de hidrólisis, pero, en general, las oxacilinasas hidrolizan débilmente a carbapenémicos, imipenem y meropenem y no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam. Su acción hidrolítica es inhibida por ácido clavulánico. OXA-23, OXA-27 y OXA-49 son enzimas estrechamente relacionadas y conforman el grupo del gen *bla* OXA-23 en *Acinetobacter baumannii*. El *bla* OXA-24 que codifica OXA-24, 25, 26 y 40 y el gen *bla* OXA-58, son otros dos genes OXA descritos con actividad carbapenemasa. El gen *bla* OXA-58 y *bla* OXA-23 son codificados por plásmidos, lo que puede explicar su distribución generalizada. El gen *bla*OXA-51 —que codifica OXA- 51, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 78, 79, 80 y 82—, es el único que se manifiesta en forma natural en *Acinetobacter baumannii*, de ahí su localización cromosómica.<sup>5,11,13</sup>

Los mecanismos no enzimáticos de resistencia a  $\beta$ -lactámicos incluyen: la alteración de las proteínas de membrana externa denominadas OMPs (del inglés *outer membrane proteins*), que conducen a una disminución de la permeabilidad de la membrana, la presencia de bombas de expulsión que, como su nombre lo indica, expulsan el antibiótico y, por último, la alteración de las proteínas de unión a penicilina o PBP, cuando son blanco del medicamento.<sup>5,11</sup>

Con relación a los cambios en las OMPs, se han descrito alteraciones en proteínas como la CarO asociada con resistencia a meropenem e imipenem y la OmpW, la cual disminuye la entrada de colistina y de los  $\beta$ -lactámicos al interior de la bacteria. También se ha descrito una OMP de 43 kDa perteneciente a la familia de las OprD (*OprD-like*), relacionada con cierre de porinas para imipenem.<sup>5,2,14</sup>

Finalmente, con relación a las proteínas de unión a penicilina, se ha descrito que la ausencia de la PBP2a podría conferir resistencia a imipenem y meropenem. La carencia simultánea de esta proteína y de la PBP2b se asocia con niveles de resistencia más elevada a estos antibióticos.<sup>5,16</sup>

- Es un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas que normalmente se combina con ampicilina o cefoperazona para mitigar la hidrólisis sobre las  $\beta$ -lactamasas de clase A, pero también tiene actividad intrínseca contra *A. baumannii*, probablemente ligándose a la proteína de unión a la penicilina PBP2.<sup>17</sup>

La expresión reducida de PBP2 y la producción de TEM-1  $\beta$ -lactamasa, han sido asociados con la resistencia al sulbactam en el *Acinetobacter baumannii*.<sup>17,18</sup>

- La resistencia a aminoglucósidos está mediada por tres mecanismos: alteración del sitio de acción ribosomal, reducción de la captura y modificación enzimática del antimicrobiano. De estos, el tercer mecanismo es el que da cuenta de la mayoría de cepas resistentes aisladas. Las enzimas modificadoras, tales como O-fosfotransferasas, O-nucleotidiltransferasas y N-acetiltransferasas, son codificadas primariamente por plásmidos y transposones que pueden jugar un importante rol en la diseminación de resistencia, aunque pueden también tener localización cromosomal. La metilación de la subunidad 16S del rRNA

mediada por el gen *armA*, también ha sido descrita en *A. baumannii*, y al actuar sobre el blanco de acción de los aminoglucósidos, también confiere resistencia a todos los aminoglucósidos clínicamente útiles, incluyendo gentamicina, tobramicina y amikacina, además de la bomba de eflujo AdeABC, que es menos efectiva para transportar amikacina y kanamicina debido a su naturaleza más hidrófila en comparación con los  $\beta$ -lactámicos. Recientemente se ha descrito la bomba AdeM, que ofrece resistencia a aminoglucósidos como gentamicina y kanamicina.<sup>5,11,19</sup>

- Los mecanismos de resistencia relacionados con este grupo de antibióticos son mutaciones de la ADN-girasa y la topo-isomerasa IV, blancos específicos de estos medicamentos. La ADN-girasa está compuesta por dos subunidades codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*. La topo-isomerasa IV es estructuralmente similar a la ADN-girasa, cuyas dos subunidades están codificadas por los genes *parC* y *parE*. La resistencia en *Acinetobacter baumannii* está mediada por mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*. Similares a los aminoglucósidos, muchas quinolonas también son sustratos de bombas de eflujo multifármaco, incluyendo la bomba AdeABC y la bomba AdeM.<sup>5,19,20</sup>

**Tetraciclinas y glicilciclinas.** La resistencia a las tetraciclinas y sus derivados puede ser mediada por bombas de eflujo o protección ribosomal. Bombas de eflujo específicas para tetraciclinas incluyen las codificadas por los determinantes Tet(A) y Tet(B), encontradas en *Acinetobacter baumannii*. Tet(A) confiere resistencia a la tetraciclina, pero no a minociclina. La protección ribosomal está mediada por los determinantes Tet (M) y Tet (O).<sup>5,21</sup>

Además de las bombas de eflujo específicos para tetraciclina, estos antibacterianos también son susceptibles de bombas de eflujo multifármacos, como la AdeABC. Tigeciclina, una clase de antimicrobianos conocidos como glicilciclinas, es también un sustrato para este sistema bombas de eflujo.<sup>5,21</sup>

- A pesar de los recientes informes que demuestran el aumento de la resistencia *in vitro* de *Acinetobacter baumannii* a las polimixinas, el mecanismo de resistencia no es

totalmente conocido, aunque la resistencia a colistina ha sido asociada con los genes *pmrA* y *pmrB*, que originan cambios en genes relacionados con la modificación del lípido A, con la pérdida o deficiencia de la producción de lipopolisacárido y con la modificación de la porina OmpW.<sup>5,11</sup>

### **Trimetoprim, sulfonamidas y cloranfenicol.**

La resistencia a sulfonamida está mediada por el gen *sul*, que se encuentran en la región 3' de un integrón. El gen *dhfr* confiere resistencia a trimetoprim, mientras que la bomba de expulsión CraA (del inglés *chloramphenicol resistance Acinetobacter*) confiere resistencia a cloranfenicol. La bomba AdeABC también dota de resistencia a estos dos últimos antibióticos.<sup>11</sup>

### Tratamiento actual

La creciente aparición de bacterias resistentes al tratamiento en el ámbito intrahospitalario, se ha visto asociada con mayor cantidad de enfermos tratados en forma inapropiada. Esta situación obliga a modificar el abordaje de los pacientes con el fin de revertir el fenómeno. El uso frecuente de antibióticos de amplio espectro, la elevada incidencia de pacientes con infecciones graves y la reducción de los recursos sanitarios por presiones económicas, influyen decisivamente en la reducción de la susceptibilidad a fármacos.<sup>22</sup>

En el boletín entregado en el año 2015 por el grupo para el control de la resistencia antimicrobiana en Bogotá, GREBO, en el cual se incluyeron instituciones de salud de ciudades colombianas como Bogotá, Manizales, Villavicencio, Ibagué, Tunja, Neiva y Valledupar, se estableció que la resistencia de *A. baumannii* a los carbapenémicos sigue siendo muy alta: para meropenem 65,7 % en 2013 y 69,2 % en 2014; ampicilina/sulbactam presentó una ligera disminución: 46,1 % en 2013 y 37 % en 2014; y antibióticos de última línea como colistina y tigeciclina, mostraron valores de 0 % y 4,2 %, respectivamente. Por tal motivo, muchas instituciones de salud consideraron la probabilidad de que el tratamiento empírico para una infección por este microorganismo requiera, de entrada, el uso de polimixina asociada a tigeciclina, y un carbapenémico o amikacina. Según el escenario clínico, cada institución deberá tomar las medidas necesarias según su perfil de susceptibilidad frente a este microorganismo, para evitar el uso masivo de

polimixinas, última opción terapéutica disponible para infecciones graves por este y otros microorganismos multirresistentes.<sup>5</sup>

- Descubiertas en 1947, se le reconocen cinco componentes. Solo las polimixinas B y E han sido utilizadas en clínica. Colistín o polimixina E, fue descrito por Koyama en 1949, sintetizado por el *Bacillus polymyxa* subespecie *colistinus*. La mayoría de los estudios clínicos que investigan el uso de polimixinas frente a microorganismos multirresistentes utilizan más bien colistín que polimixina B.<sup>1</sup> Son bactericidas, con efecto concentración dependiente, actúan sobre la membrana celular bacteriana alterando su permeabilidad, causando la muerte celular por lisis.<sup>2,23</sup>

Este agente se empleó en la década de los años 70 y 80 por vía sistémica, pero se abandonó por su elevada toxicidad, sobre todo, renal y en sistema nervioso periférico, donde causaba debilidad generalizada por bloqueo de conducción neuromuscular. Dicho antimicrobiano había sido casi retirado del arsenal terapéutico, pero a finales de los 90 ha vuelto a ser utilizado, dada su excelente actividad frente a diversos gramnegativos multirresistentes, como *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.<sup>23,24</sup>

A nivel renal puede causar un efecto tóxico directo que resulta en necrosis tubular aguda. Los efectos neurotóxicos incluyen ataxia, confusión, disturbios visuales, vértigo e inestabilidad vasomotora. Puede causar bloqueo neuromuscular generador de falla respiratoria.<sup>25</sup>

Estudios observacionales han reportado tasas de curación o mejoría tras el tratamiento con colistina del 57-77 % en pacientes gravemente enfermos con diversas infecciones por AB-MR, incluyendo neumonía, bacteriemia, sepsis, infección intraabdominal e infección del SNC. Aunque no existen datos farmacocinéticos de calidad, se ha demostrado que la colistina tiene una pobre penetración en líquido cefalorraquídeo y tejido pulmonar (en teoría, debido al elevado tamaño de su molécula, la penetración de la colistina en parénquima pulmonar es pobre, lo que podría justificar estos resultados). En este sentido cobra especial interés la posibilidad de administración de este antibiótico vía intratecal o intraventricular, así como su uso en nebulización.<sup>5</sup>

- Es un antimicrobiano que forma parte de las

glicilciclinas. Tiene actividad bacteriostática frente a *A. baumannii*. Es un derivado semisintético de la minociclina, actúa uniéndose a la subunidad ribosomal 30S e inhibe la síntesis de proteínas bacterianas; su ventaja sobre antibióticos del grupo tetraciclinas, es la capacidad de evadir los tradicionales mecanismos de resistencia específicos para tetraciclinas, bombas de eflujo Tet (B) y determinantes Tet (M) y Tet (O) que proporcionan protección ribosomal, lo que le confiere un espectro de actividad más amplio.<sup>2,26,27</sup>

A pesar de la gran actividad *in vitro* mostrada por tigeciclina, los datos clínicos siguen siendo limitados; en 155 cepas de distintas colecciones internacionales de seguimiento de resistencia, tigeciclina fue activa en 98,7 %. Existen evidencias de respuestas clínicas favorables en el tratamiento de infecciones graves, sin embargo, debido al movimiento rápido de la tigeciclina hacia los tejidos después de administración intravenosa (IV), se recomienda evitar el uso de esta en infecciones del torrente sanguíneo. Ya se han detectado resistencias de alto nivel para este antibiótico en algunas cepas, determinadas por la suprarregulación de bombas de eflujo mediadas cromosómicamente.<sup>5</sup>

Además, es necesario aclarar la limitante que existe en el tratamiento de infecciones de SNC, ya que, según la farmacocinética de esta sustancia, las concentraciones que se alcanzan son bajas, incluso en pacientes con inflamación de meninges, lo cual disminuye su eficacia en este tipo de infecciones.<sup>24</sup>

Se ha demostrado que la tigeciclina usada en dosis altas o por encima de la MIC, es eficaz contra algunas cepas de los microorganismos. La MIC de las cepas multidrogoresistente (MDR), generalmente son  $\leq 0,5$ . En un reporte de sepsis urinaria por *A. baumannii* se obtuvieron buenos resultados con una dosis inicial de 200 mg seguida de 100 mg IV cada 24 horas, con los únicos efectos adversos de náuseas y vómitos.<sup>25</sup>

- Hasta el momento, los carbapenémicos (imipenem, meropenem y doripenem) se han considerado como agentes de elección para las infecciones graves por *A. baumannii*, sin embargo, aunque estos fármacos son todavía activos contra la gran mayoría de sus cepas, la utilidad clínica de esta clase de antimicrobianos es cada vez más amenazada por el surgimiento

de mecanismos de resistencias.<sup>2</sup>

Desafortunadamente, el aumento de la resistencia a los carbapenémicos está creando desafíos terapéuticos, especialmente teniendo en cuenta que la mayoría de las cepas de *A. baumannii* resistentes a los carbapenémicos, también lo son a la mayoría de otros antibióticos, excepto las polimixinas o tigeciclina. Los datos disponibles son de estudios *in vitro* en animales, y estudios observacionales. El programa de vigilancia MYSTIC ha documentado datos que sugieren que imipenem es más potente que meropenem para el tratamiento de infecciones por AB-MR. Las pruebas de sensibilidad de imipenem no predicen la susceptibilidad a meropenem o viceversa. El doripenem es un nuevo carbapenémico con actividad *in vitro* frente a *A. baumannii*; aunque no parece tener ventajas en comparación con imipenem y meropenem.<sup>1,26</sup>

En un modelo murino de neumonía por *Acinetobacter baumannii*, se ha demostrado que imipenem posee un efecto post antibiótico prolongado a nivel pulmonar, lo que hace que se mantengan las concentraciones tisulares por encima de la concentración mínima inhibitoria. Aunque las tasas de resistencias a los demás carbapenemas son similares y se registran grandes variaciones entre las diferentes instituciones hospitalarias, en general, el imipenem mantiene mejores tasas de sensibilidad y se considera el tratamiento de elección de estas infecciones, quizás con la excepción de las infecciones del SNC, en las que se debe emplear meropenem. Se considera resistente a imipenem si el *Acinetobacter spp* tiene una CMI  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ .<sup>24</sup>

- Es una sulfona del ácido penicilánico, inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, y opción en el manejo de infecciones por AB-MR. Se ha documentado que, además de tener actividad como inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, posee cierta actividad antimicrobiana intrínseca contra *A. baumannii*. Los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas son utilizados para proteger antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos de la hidrólisis de enzimas bacterianas. Actualmente existen tres tipos de inhibidores: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Sulbactam tiene actividad contra *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Burkholderia cepacia* y *Acinetobacter spp*; los otros inhibidores de  $\beta$ -lactamasas tienen menor

actividad que sulbactam frente a *Acinetobacter sp*. La actividad antibacteriana de sulbactam es consecuencia de su unión irreversible con PBP2. La presencia de un betalactámico, como la ampicilina, en combinación con el inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas, no parece producir sinergia.<sup>2,24,28</sup>

Diferentes estudios clínicos han demostrado la eficacia de sulbactam en infecciones leves a severas de *A. baumannii*. En estudios realizados por Urban y colaboradores (citados por Rodríguez y colaboradores), se observó que 9 de 10 pacientes con infección severa por *A. baumannii* y ventilación mecánica, presentaron mejoría clínica con el uso de ampicilina y sulbactam a dosis de 3 gramos de ampicilina y 1,5 gramos de sulbactam cada 6 u 8 horas vía IV. En 2003, otro estudio realizado en Israel reportó el uso de ampicilina/sulbactam en el manejo de AB-MR comparándolo con el estándar de cuidados en 94 pacientes con bacteriemia, de lo cual resultó que el grupo ampicilina/sulbactam no mostró diferencias significativas en la mortalidad global con un 40,5 % frente a 42,4 %, respectivamente; el grupo farmacológico en cuestión se asoció con mortalidad significativamente menor. Asimismo, algunas series de casos han mostrado resultados alentadores en el tratamiento de meningitis nosocomial por AB-MR con ampicilina sulbactam, aunque en este caso su uso es controversial.<sup>1</sup>

El sulbactam puede provocar reacciones graves de anafilaxia, pero con una frecuencia inferior al 1 %. También puede ocasionar disfunción hepática, por lo que deberán monitorizarse las enzimas hepáticas. Administrado sólo, o en combinación con ampicilina si no se dispone de la presentación única, es una alternativa eficaz para el tratamiento de las infecciones graves por AB-MR. Recientemente, un estudio retrospectivo demostró que el sulbactam es tan efectivo como el imipenem- cilastatina en el tratamiento de neumonías asociadas a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii*. De igual modo, y a pesar de su escasa penetración en meninges, se ha comprobado su validez en el tratamiento de meningitis hospitalarias por dicho germen.<sup>24</sup>

- En este grupo, amikacina y tobramicina son dos agentes que parecen conservar actividad contra *A. baumannii*, dadas sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Generalmente se usan en combinación con otros antimicrobianos, excepto en infecciones de vías urinarias. Debido a sus perfiles de



toxicidad, a menudo se limita su uso, especialmente para tratamientos por periodos prolongados.<sup>5</sup>

En un estudio realizado por Gounden y colaboradores (citado por Hernández y colaboradores). se comparó la eficacia y toxicidad de la tobramicina frente a la colistina en el tratamiento de infección por *A. baumannii*; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad en unidades de cuidados intensivos, ni al aumento de creatinina sérica o tiempo de aclaramiento sérico.<sup>2</sup>

- Estas son agentes bacteriostáticos que se han utilizado recientemente en el tratamiento de infecciones por AB-MR. Pueden ser efectivos frente a este patógeno, si bien las tasas de sensibilidad varían ampliamente entre los hospitales y no suelen ser muy elevadas. Otro problema añadido es que las cepas resistentes a imipenem suelen ser, casi de forma constante, resistentes también a tetraciclinas.<sup>24</sup>

Minociclina y doxiciclina, que son parte de este grupo, están disponibles por infusión IV, y la minociclina está aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos para uso en infecciones por *Acinetobacter*. La tetraciclina no puede ser utilizada como un marcador sustituto, debido a que muchos aislamientos resistentes a ella, pueden ser susceptibles a la minociclina. Son limitados los datos clínicos acerca del uso de minociclina y doxiciclina. Estudios realizados por Wood y colaboradores (citados por Rodríguez y colaboradores), concluyeron que estas tetraciclinas podrían ser eficaces para tratar neumonía asociada a ventilación mecánica por AB-MR.<sup>5</sup>

- En estudios *in vitro* y en modelos animales se ha demostrado la acción bactericida de rifampicina frente a *Acinetobacter baumannii*.<sup>2,26</sup> Además, se ha comprobado que la combinación de esta con imipenem y colistina, tiene un efecto sinérgico que no se observa cuando se combina con sulbactam. Sin embargo, no existen estudios en humanos que hayan evidenciado el comportamiento de la rifampicina en infecciones graves.<sup>26</sup>

**Sinergia y terapia combinada.** El uso de la terapia de combinación para tratar microorganismos gramnegativos

multirresistentes y panresistentes, es un área de amplio interés actual. Esta estrategia tiene como objetivo crear una combinación de dos agentes a los cuales el organismo no sea susceptible por pruebas de laboratorio. Además de tratar de mejorar la eficacia, la terapia de combinación también puede ayudar a prevenir la aparición de resistencia, cuando al menos un agente es activo *in vitro*.<sup>5</sup>

La falta de ensayos clínicos controlados dificulta la evaluación del papel de la sinergia o terapia combinada en el tratamiento de la infección por AB-MR y AB-PR. La mayoría de los datos disponibles procede de series de casos, modelos animales o estudios *in vitro*; diferentes estudios han mostrado resultados contradictorios para las mismas combinaciones de antibióticos. Montero y colaboradores (citados por Hernández y colaboradores), estudiaron un modelo de neumonía por AB-MR en ratones, y encontraron que las combinaciones de rifampicina con imipenem, tobramicina o colistina, tenían las mayores tasas de curación. Un estudio clínico piloto posterior, sin embargo, alertó sobre el uso de rifampicina e imipenem para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos, debido a que los investigadores observaron una alta tasa de fallos terapéuticos y documentaron la aparición de resistencia a la rifampicina en un 70 % de los pacientes tratados con este régimen.<sup>2</sup>

Debido a esta disparidad en los resultados, la utilidad clínica de la sinergia *in vitro* sigue siendo dudosa. La mayoría de los resultados para la terapia combinada son comparables a las tasas de curación correspondientes a las terapias con colistina parenteral en monoterapia, y la gran variabilidad de los demás agentes que pueden emplearse, limita la capacidad de emitir conclusiones respecto a la terapia combinada.<sup>5</sup>

No obstante, en las infecciones graves bacteriémicas y no bacteriémicas, el uso de combinaciones de tigeciclina o colistina + rifampicina ± tobramicina o amikacina, se encuentra asociada significativamente con mayor porcentaje de curaciones que el grupo de tratamiento con monoterapia.<sup>2</sup>

Algunos estudios también están disponibles para otras combinaciones como colistina más tigeciclina o minociclina. En general, las combinaciones de polimixinas más rifampicina, o carbapenémico o dos o tres fármacos que contienen carbapenems, rifampicina o sulbactam,

son prometedoras en la actualidad.<sup>29</sup>

Los glucopéptidos, que incluyen vancomicina, teicoplanina y telavancina, ejercen su actividad inhibiendo la síntesis de peptidoglucano, pero no penetran la membrana de las bacterias gramnegativas y se consideran inactivos frente a esta clase de patógenos. Sin embargo, la alteración de la membrana externa puede permitirles alcanzar sus objetivos en estas bacterias. Este fenómeno se sugirió inicialmente en *A. baumannii* resistente a colistina. Posteriormente, una serie de investigaciones, tanto *in vitro* como usando modelos de infección por gusanos de cera, han reportado una potente sinergia entre los glucopéptidos y la colistina. Un estudio reciente que evaluó aislamientos clínicos de *A. baumannii* de un hospital griego, encontró que siete de los diez aislamientos susceptibles a la colistina tenían sinergia con la daptomicina, un antimicrobiano del grupo de los lipopéptidos cíclicos, a través de la metodología de eliminación del tiempo. Esto sugiere que la daptomicina, además de la vancomicina, puede ser útil cuando se combina con colistina.<sup>30</sup>

Similar resultado se obtuvo en un estudio realizado por Galiani y colaboradores, en el cual se demostró la potente acción sinérgica entre colistina y daptomicina, al encontrarse en el 53,3 % de las cepas estudiadas evidencias de sinergismo, lo que habla a favor de la utilización de esta inusual combinación de antimicrobianos en el tratamiento de infecciones por AB-MR.<sup>31</sup>

Por otra parte, Houngsaitong y colaboradores demostraron en 40 cepas aisladas de *A. baumannii*, el efecto sinérgico de la combinación de colistina, fosfomicina y biapenem, un nuevo carbapenémico que ha demostrado en estudios *in vitro* una actividad superior a imipenem y meropenem en el tratamiento de infecciones moderadas y severas por *A. baumannii*. En dicho estudio el 100 % de las muestras mostraron sinergismo entre colistina y biapenem, mientras que en la combinación entre fosfomicina y biapenem se halló sinergismo en el 82,5 % del total. Los resultados encontrados evidencian que la combinación entre estos fármacos puede ser un tratamiento prometedor contra cepas multirresistentes de *A. baumannii*.<sup>32</sup>

Nuevos fármacos contra *Acinetobacter baumannii* multirresistente en fases de ensayos

**Eravaciclina (TP-434).** Es un compuesto de las tetraciclinas en fase 3 de ensayo con posiciones

C-7 y C-9 modificadas, el cual inhibe la síntesis de proteínas bacterianas a través de la unión a la subunidad ribosómica 30S. Ha demostrado ser un tratamiento eficaz en infecciones causadas por organismos gramnegativos, grampositivos y anaeróbicos multidrogo-resistentes (MDR).<sup>29</sup>

La actividad del fármaco no se ve obstaculizada por las bombas de eflujo, ni por el mecanismo de protección ribosómica de la resistencia farmacológica. Existen evidencias de que es superior a la tigeciclina contra *Acinetobacter spp.* MDR y *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE.<sup>24,33,34</sup>

La eravaciclina IV manifiesta una farmacocinética lineal. Su biodisponibilidad oral se estima en 28 % (rango 26-32 %); una dosis oral única de 200 mg logra una concentración plasmática máxima y un área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de 0 a infinito (AUC<sub>0-∞</sub>) de 0,23 ± 0,04 mg/L y 3,34 ± 1,11 mg x h/L, respectivamente. Un estudio de farmacocinética poblacional de la eravaciclina IV, mostró un volumen medio de distribución en estado estacionario de 320 L o 4,2 L/kg, una semivida de eliminación terminal media (t<sub>1/2</sub>) de 48 horas, y una media de espacio libre total (CL) de 13,5 L/h.<sup>33</sup>

**DS-8587.** Es una nueva fluorquinolona que actúa inhibiendo la ADN topoisomerasa. Tiene una potente actividad contra patógenos que causan infecciones comunitarias y nosocomiales. Estudios realizados demuestran que DS-8587 posee una excelente actividad antibacteriana contra cepas de *A. baumannii* portadoras de mutaciones en los genes *gyrA/parC*, con una CMI de 0,015 a 0,06 g/ml. Estas CMI fueron de cuatro a ocho veces y de ocho a 16 veces menores que las de levofloxacin y ciprofloxacino, respectivamente.<sup>35</sup>

**BAL 30072.** Es un compuesto que se encuentra en la fase 1 de ensayo, perteneciente al grupo de las monosulfactamas; se muestra activo contra muchas bacterias gramnegativas, incluidas las que producen metalo-β-lactamasas y KPC, y posee un efecto sinérgico con carbapenémicos. Penetra en la bacteria a través de sistemas de transporte de hierro y porinas. El fármaco consiste en un resto de sideróforos que le confiere actividad contra *A. baumannii*. Landman y colaboradores demostraron una disminución de hasta cuatro veces en la CMI, tanto para *A. baumannii* como para *K. pneumoniae*, cuando se combina con meropenem.<sup>29,36</sup>

**Otros fármacos.** GC-072 (fase preclínica) es un compuesto de oxoquinolizina, con una buena eficacia contra *A. baumannii* y *Burkholderia pseudomallei*. Además, se ha desarrollado un inhibidor de la pirro-pirimidina que actúa sobre GyrB, ParE y otros compuestos, que tienen actividad de amplio espectro contra *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *E. coli*, los cuales tienen la ventaja de no poseer resistencia cruzada.<sup>29,37</sup>

## CONCLUSIONES

Las cepas de *Acinetobacter baumannii* poseen varios mecanismos de resistencia, como la inhibición del antibiótico por  $\beta$ -lactamasas, disminución de la permeabilidad de los antibióticos por pérdidas de porinas, presencia de bombas de expulsión y la alteración del sitio de acción del fármaco, lo que lo convierte en un verdadero ejemplar de las infecciones nosocomiales multirresistentes. La presente investigación concluye que el tratamiento óptimo para *Acinetobacter baumannii* se corresponde con el principio general de la selección del fármaco ideal ante cualquier infección: realización del antibiograma con el cual se identifique la susceptibilidad y la resistencia del microorganismo, dosis empleada y farmacocinética del medicamento y el sitio de infección. Por otro lado, teniendo en cuenta la alta sensibilidad que muestran las cepas de AB-MR ante estos fármacos, es recomendable la utilización de colistina y tigeciclina como primera línea, aunque siempre es válida la utilización de otros fármacos, así como la combinación entre estos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Ginebra: OMS; 2017. [ cited 12 Mar 2018 ] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>.
2. Hernández A, García E, Yaguez G, Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Rev Esp Quimioter [revista en Internet]. 2010 [ cited 12 Mar 2018 ] ; 23 (1): [aprox. 14p]. Available from: <http://seq.es/seq/0214-3429/23/1/hernandez.pdf>.
3. Hart M, Espinosa F, Halley MC, Martínez ML, Montes de Oca Z. Resistencia a antibióticos en

cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de enero a marzo del 2010 en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Rev Cubana Med [revista en Internet]. 2010 [ cited 30 Abr 2017 ] ; 49 (3): [aprox. 10p]. Available from: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol49\\_3\\_10/med01310.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol49_3_10/med01310.htm).

4. Fariñas MC, Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin [revista en Internet]. 2013 [ cited 12 Mar 2018 ] ; 31 (6): [aprox. 14p]. Available from: [https://www.seimc.org/contenidos/documentoscience/entificos/eimc/seimc\\_eimc\\_v31n06p402a409.pdf](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscience/entificos/eimc/seimc_eimc_v31n06p402a409.pdf).

5. Rodríguez RD, Bustillo DE, Caicedo DC, Cadena DC, Castellanos C. *Acinetobacter baumannii*: patógeno multirresistente emergente. MÉD.UIS [revista en Internet]. 2016 [ cited 14 Nov 2018 ] ; 29 (2): [aprox. 40p]. Available from: <http://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/5759/5891>.

6. Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, Pailhori H, Joly-Guillou M. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community acquired infections. Int J Infect Dis [revista en Internet]. 2013 [ cited 12 Mar 2018 ] ; 17 (10): [aprox. 6p]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971213001562>.

7. Moreno KM. Carbapenémicos: Tipos y Mecanismos de Resistencia Bacterianos. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica [revista en Internet]. 2013 [ cited 12 Mar 2018 ] ; LXX (608): [aprox. 14p]. Available from: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/608/art8.pdf>.

8. Fernández L. Estudio de genes de resistencia a aminoglucósidos en cepas hospitalarias de *Acinetobacter baumannii* [Internet]. España: Universidade da Coruña; 2015. [ cited 9 Nov 2016 ] Available from: [http://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/14830/FernándezGarcía\\_Laura\\_TFM\\_2015.pdf?sequence=2](http://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/14830/FernándezGarcía_Laura_TFM_2015.pdf?sequence=2).

9. Singh H, Thangaraj P, Chakrabarti A. *Acinetobacter baumannii*: A Brief Account of Mechanisms of Multidrug Resistance and Current

- and Future Therapeutic Management. *J Clin Diagn Res.* 2013 ; 7 (11): 2602-5.
10. Enfield KB, Huq NN, Gosseling MF, Low DJ, Hazen KC, Toney DM, et al. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase producing Enterobacteriaceae and extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase resistant Enterobacteriaceae Toolkit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 ; 35 (7): 810-7.
11. Vanegas JM, Roncancio G, Jiménez JN. *Acinetobacter baumannii*: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. *Rev CES Medicina [revista en Internet].* 2014 [ cited 12 Mar 2018 ] ; 28 (2): [aprox. 28p]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n2/v28n2a08.pdf>.
12. Decousser JW, Jansen C, Nordmann P, Emirian A, Bonnin RA, Anais L, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France, January to May 2013. *Euro Surveill.* 2013 ; 18 (31): 20547.
13. Higgins PG, Pérez-Llarena FJ, Zander E, Fernández A, Bou G, Seifert H. OXA-235, a novel class D  $\beta$ -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ; 57 (5): 2121-26.
14. Abbott I, Cerqueira GM, Bhuiyan S, Peleg AY. Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 ; 11 (4): 395-409.
15. Rumbo C, Gato E, López M, Ruiz de Alegría C, Fernández F, Martínez L, et al. Contribution of efflux pumps, porins, and  $\beta$ -lactamases to multidrug resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ; 57 (11): 5247-57.
16. Zúniga A, Tobar F, Duque JF, Moreno P. *Acinetobacter baumannii*: Resistencia y Virulencia mediada por el Sistema de Secreción Bacteriano Tipo IV. *Revista Estomatol Salud [revista en Internet].* 2013 [ cited 12 Mar 2018 ] ; 21 (2): [aprox. 16p]. Available from: <http://estomatologia.univalle.edu.co/index.php/estomatol/article/view/371/369>.
17. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of Antimicrobial Resistance—Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 ; 36 (1): 85-98.
18. Krizova L, Poirel L, Nordmann P, Nemeč A. TEM-1 $\beta$ -lactamase as a source of resistance to sulbactam in clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2013 ; 68 (12): 2786-91.
19. Taitt CR, Leski TA, Stockelman MG, Craft DW, Zurawski DV, Kirkup BC, et al. Antimicrobial resistance determinants in *Acinetobacter baumannii* isolates taken from military treatment facilities. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ; 58 (2): 767-81.
20. European Center for Disease Control and Prevention. European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARS-Net) 2013 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2014. [ cited 12 Mar 2018 ] Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/e-ars-net>.
21. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care.* 2015 ; 5 (1): 61.
22. Arana MR, Ortiz NJ. Inhibición por extractos vegetales de uso medicinal de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multi-resistentes [Internet]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2012. [ cited 9 Nov 2016 ] Available from: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3316.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3316.pdf).
23. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator associated pneumonia caused by colistin only susceptible gram-negative bacteria. *Chest.* 2013 ; 144 (6): 1768-75.
24. Garnacho J, Ortiz C, Fernández E. Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por *Acinetobacter* spp. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva [revista en Internet].* 2004 [ cited 8 Nov 2016 ] ; 4 (6): [aprox. 22p]. Available from: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/n22-tratamiento\\_antibiotico\\_de\\_las\\_infecciones\\_graves\\_por\\_acinetobacter\\_spp.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/n22-tratamiento_antibiotico_de_las_infecciones_graves_por_acinetobacter_spp.pdf).

25. Orozco M. Acinetobacter baumannii multidrogo-resistente y pandrogo-resistente: perspectiva, mecanismos de resistencia y tratamiento. Rev Med MD. 2011 ; 3 (1): 44-49.
26. Housman ST, Hagihara M, Nicolau DP, Kuti JL. In vitro pharmacodynamics of human simulated exposures of ampicillin/sulbactam, doripenem and tigecycline alone and in combination against multidrug resistant Acinetobacter baumannii. J Antimicrob Chemother. 2013 ; 68 (10): 2296-2304.
27. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare associated multidrug resistant Acinetobacter baumannii infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013 ; 32 (9): 1211-20.
28. Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Shigemi A, Umezaki Y, et al. Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic evaluation of sulbactam against Acinetobacter baumannii in in vitro and murine high and lung infection models. Int J Antimicrob Agents. 2014 ; 43 (6): 547-52.
29. Taneja N, Kaur H. Insights into Newer Antimicrobial Agents Against Gram- negative Bacteria. Microbiol Insights. 2016 ; 9 (1): 9-19.
30. Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment Options for Carbapenem- Resistant and Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Infections. Drugs. 2014 ; 74 (12): 1315-33.
31. Galani I, Orlandou K, Moraitou H, Petrikos G, Souli M. Colistin/daptomycin: an unconventional antimicrobial combination synergistic in vitro against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Int J Antimicrob Agent. 2014 ; 43 (3): 370-4.
32. Houngsaitong J, Montakantikul P, Paiboonvong T, Chomnawang M. In Vitro Synergistic Activity of Biapenem Combination with Sulbactam, Colistin, and Fosfomycin Sodium Against Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii Isolates from Tertiarycare Hospitals in Thailand. Open Forum Infect Dis. 2017 ; 4 (1): 479-80.
33. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Woodforda N. In Vitro Activity of Eravacycline against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother. 2016 ; 60 (6): 3840-44.
34. Zhanel GG, Cheung D, Adam H, Zelenitsky S, Golden A, Schweizer F, et al. Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent. Drugs. 2016 ; 76 (5): 567-88.
35. Higuchi S, Onodera Y, Chiba M, Hoshino K, Gotoh N. Potent in Vitro Antibacterial Activity of DS-8587, a Novel Broad-Spectrum Quinolone, against Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother. 2013 ; 57 (4): 1978-81.
36. Landman D, Singh M, El-Imad B, Miller E, Win T, Quale J. In vitro activity of the siderophore monosulfactam BAL30072 against contemporary Gram-negative pathogens from New York City, including multidrug-resistant isolates. Int J Antimicrob Agents. 2014 ; 43 (6): 527-32.
37. Page MG, Bush K. Discovery and development of new antibacterial agents targeting Gram-negative bacteria in the era of pandrug resistance: is the future promising?. Curr Opin Pharmacol. 2014 ; 18: 91-7.