



Eficacia de la colistina en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones severas por *Acinetobacter baumannii* XDR en cuidados intensivos

JORGE ANDRÉS URRUTIA GÓMEZ¹, ANGGIE MARCELA RUEDA RIAÑO², CAMILO ANDRÉS ROJAS PÁEZ²,
MARÍA ALEJANDRA SILVA RODRÍGUEZ², YARDANY RAFAEL MÉNDEZ FANDIÑO³

Cómo citar: Urrutia Gómez JA, Rueda Riaño AM, Rojas Páez CA, Silva Rodríguez MA, Méndez Fandiño YR. Eficacia de la colistina en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones severas por *Acinetobacter baumannii* XDR en cuidados intensivos. Univ Med. 2016;57(2):215-25. doi: <http://dx.doi.org/1011144/Javeriana.umed57-2.ectp>

Resumen

Acinetobacter baumannii XDR (*extensively drug-resistant*) es un agente que ha ganado importancia en las unidades de cuidado intensivo (UCI), debido a su alto perfil de resistencia bacteriana, virulencia y efectos adversos de los tratamientos disponibles, por lo que se ha considerado un problema mundial de salud pública. Por lo tanto, es necesario determinar cuál de las alternativas terapéuticas es más eficaz. Para este artículo se llevó a cabo una revisión cuyo objetivo es ilustrar la eficacia terapéutica de la colistina en infecciones por *Acinetobacter baumannii* XDR en pacientes de UCI y evaluar cuáles serían sus posibles alternativas terapéuticas. La evidencia demuestra que la mejor elección terapéutica en estos pacientes es la colistina, aunque es altamente nefrotóxica. Existen alternativas como la tigeciclina y el doripenem, aunque cuentan

- 1 Estudiante de noveno semestre de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja Colombia. Miembro grupo de Análisis de Resistencia Bacteriana de Boyacá (GRAB).
- 2 Estudiante de noveno semestre de medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja Colombia.
- 3 Médico internista, Hospital Regional de Duitama, Colombia. Director del Grupo de Análisis de Resistencia Bacteriana de Boyacá (GRAB). Profesor asociado, Escuela de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja Colombia.

Recibido: 14/07/2015

Revisado: 10/08/2015

Aceptado: 22/02/2016

con menor eficacia. Se concluyó que la colistina en monoterapia debe ser el tratamiento de primera línea, aunque la multiterapia ha demostrado eficacia, pero se necesita mayor evidencia sobre su utilidad y manejo clínico.

Palabras clave: colistina, cuidados intensivos, eficacia, farmacorresistencia microbiana, *Acinetobacter baumannii*.

Title: Colistin Efficacy for the Treatment of Severe Infections Caused by XDR *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care

Abstract

Acinetobacter baumannii extensively drug-resistant (XDR) is an agent that has gained importance in intensive care units (ICU) due to its profile of resistance, virulence and adverse effects of the available treatments. Being considered a global public health problem. Therefore it is necessary to determine which of the therapeutic alternatives is safer and more efficient. A narrative review of the literature was performed with the objective to illustrate the therapeutic efficacy of colistin in XDR *Acinetobacter baumannii* infection in ICU patients and evaluate possible therapeutic alternatives. Evidence shows that the best choice of treatment is colistin monotherapy due to its efficacy although it is highly nephrotoxic. There are alternatives such as tigecycline and doripenem, but they have lower efficacy. It was concluded that colistin monotherapy must be the first line of treatment, although multitherapy has demonstrated efficacy, greater evidence is needed on its usefulness and clinical management.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, efficacy, drug therapy, critical care, colistin.

Introducción

El *Acinetobacter* spp. hace parte de los cocobacilos gramnegativos, oxidasa ne-

gativos, no fermentadores y aerobios estrictos, que se encuentran en el agua y en el suelo. Se han descrito 19 geoespecies, de estas *A. baumannii* es la más frecuentemente aislada y con mayor importancia clínica, debido a que por su rápido desarrollo de resistencia bacteriana se puede presentar como un patógeno multirresistente (MDR), extensamente resistente (XDR) e incluso pan-drogorresistente (PDR) [1].

El *A. baumannii* XDR se define como una bacteria resistente a todos los agentes de las categorías de antibióticos, pero susceptibles a, al menos, dos categorías antimicrobianas [1,2]. Su importancia como patógeno intrahospitalario se debe a su grado de resistencia y su perfil de virulencia, que reporta cifras de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) del 10 % al 42 %, y en hospitalización, del 7,8 % al 23 % [3,4]. Las infecciones más comunes son de tejidos blandos (32 %) y de las vías urinarias (25 %), neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) (20 %), bacteriemia (12 %) y meningitis (5 %) [5,6].

La NAVVM por *A. baumannii* es la infección que más atención ha despertado, ya que se manifiesta con sepsis en un 25 %, con sepsis grave en otro 25 %, y casi la mitad de pacientes llega a presentar choque séptico [7]. Además, el incremento en su perfil de resistencia hace que sean cada vez menos las op-

ciones terapéuticas disponibles, lo cual evidencia la falta de estudios que permitan determinar el tratamiento más eficaz o nuevos métodos de manejo [6,8].

Teniendo en cuenta lo expuesto, el objetivo de la presente revisión es ilustrar la eficacia terapéutica de la colistina en infecciones por *Acinetobacter baumannii* XDR en pacientes de UCI y evaluar cuáles serían sus posibles alternativas terapéuticas, para ser un referente en el manejo clínico de infecciones por este agente.

Materiales y métodos

Se revisó la literatura en el periodo comprendido entre febrero y mayo del 2015, acerca de infección por *Acinetobacter baumannii* XDR en pacientes de UCI, en las siguientes bases de datos biomédicas: PubMed, Scopus, Embase, ScienceDirect y Lilacs. La literatura gris consultada incluyó clinicaltrials.gov. Las palabras del Medical Subject Heading (MeSH) que se utilizaron como estrategia de búsqueda fueron: *Acinetobacter baumannii* AND *Colistin*. Se usaron otras estrategias de búsqueda para aumentar la sensibilidad de la búsqueda, como *Acinetobacter baumannii* AND *drug therapy* y *Acinetobacter baumannii* AND *extensively drug-resistant*. Se aplicaron filtros de “últimos 5 años” y de idiomas, incluyendo inglés, español, francés y catalán. Inicialmente se obtuvieron 605 artículos en PubMed,

254 artículos en ScienceDirect, 1460 artículos en Embase, 6 artículos en Lilacs y 322 artículos en Scopus.

Así, se seleccionaron los artículos que de acuerdo con su título y resumen tuviesen información relevante y cuyos resultados fueran estadísticamente válidos. Se descartaron aquellos no relevantes para el presente estudio, los ensayos en animales, los ensayos centrados en la farmacocinética o variables farmacodinámicas, los ensayos referidos solo a la actividad *in vitro* de las terapias y los artículos duplicados.

Los cinco investigadores principales extrajeron los datos. Además, las discrepancias se resolvieron mediante la discusión y la referencia a las literaturas relevantes. Posteriormente, se evaluó la calidad de los artículos de acuerdo con las plantillas para el análisis crítico de la literatura científica.

Epidemiología

El *A. baumannii* XDR ha sido particularmente problemático, por su persistencia en el ambiente hospitalario y su capacidad para adquirir resistencia bacteriana; además de producir altas tasas de mortalidad y aumentar la estancia hospitalaria [9-13]. Se han aislado cepas de *A. baumannii* XDR en Australia, China, Vietnam, Brasil, entre otros países [13-16]. La infección por *A. baumannii* se presenta con mayor frecuencia en pacientes internados en la UCI, lo cual constituye

el principal factor de riesgo. Otros factores de riesgo incluyen cateterización vascular central, traqueotomía, ventilación mecánica, alimentación enteral, tratamiento antibiótico previo, edad, sexo masculino, enfermedades subyacentes graves, cirugía reciente, entre otros mostrados en la tabla 1 [4,17,18].

En Colombia se encontró que la mayoría de pacientes con infecciones por *A. baumannii* se encuentran en la UCI, en servicios de infectología y en unidades de quemados [19-21]. El perfil de resistencia encontrado en los estudios habla de resis-

tencia a amikacina (entre 75% y 79%), a ciprofloxacina (entre 96% y 100%), a cefalosporinas de cuarta generación (84%), a carbapenémicos (de 64,2% a 72%) y a ampicilina-sulbactam (71,4%) [22-25].

Tratamiento *Acinetobacter baumannii* XDR

El *A. baumannii* se ha descrito como uno de los microorganismos patógenos intrahospitalarios cuyo manejo antibiótico es más complejo por su resistencia. Entre las opciones terapéuticas actuales están las relacionadas con colistina y las que no.

Tabla 1. Factores de riesgos para infección por *Acinetobacter baumannii* XDR [18]

Factores de riesgo	OR	IC (95%)	p
Género masculino	1,970	1,005-3,858	0,048
Tiempo de riesgo desde la admisión	0,991	0,969-1,013	0,424
Apache II	1,200	1,1-1,500	0,004
Escala Pitt bacteriemia	2,570	1,528-4,322	<0,001
Estancia previa en UCI	2,570	1,76-5,260	0,008
Enfermedad renal	0,748	0,340-1,644	0,470
Catéter venoso central	12,644	2,143-74,620	0,005
Catéter urinario	0,950	0,224-4,028	0,944
Alimentación por sonda enteral	1,852	0,895-3,832	0,096
Procedimiento quirúrgico	4,136	0,735-23,283	0,107
Carbapenémicos	2,378	1,001-5,651	0,050
Cefalosporinas de tercera generación	9,600	1,301-71,300	0,020
Piperacilina-tazobactam	4,889	2,130-11,218	<0,001

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Terapia con colistina

La colistina (polimixina E) pertenece al grupo de las polimixinas [26]. Fue aislada por primera vez en Japón, en 1949, de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* [27]. Su uso disminuyó debido a los efectos adversos que posee, principalmente nefrotóxicos [28,29] y por la aparición de los aminoglucósidos, los cuales la remplazaron.

En los últimos años, la aparición de bacterias multirresistentes hizo reconsiderar a la colistina como una alternativa en pacientes con infecciones hospitalarias graves [30-33], debido a su actividad frente a bacilos gramnegativos multirresistentes y a su bajo perfil de resistencia bacteriana [34,35].

Actividad antibiótica

La colistina es un fármaco bactericida que se une al lipopolisacárido (LPS) y a los fosfolípidos en la membrana celular externa de las bacterias gramnegativas. Desplaza competitivamente los cationes divalentes de los grupos fosfato de los lípidos de membrana, lo que conduce a la disrupción de la membrana celular externa y a muerte bacteriana, además de la neutralización del LPS, ya que previene los efectos de la endotoxina en la circulación [36]. La colistina tiene un estrecho espectro antibacteriano y se utiliza principalmente en infecciones por *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, al exhibir un mecanismo

bactericida dependiente de la concentración [37-39].

Seguridad de la colistina

El principal efecto adverso de la colistina es la nefrotoxicidad, que se presenta por la acumulación de esta en las células del túbulo proximal renal. Este efecto se asocia con altas dosis, una terapia prolongada, consumo de medicamentos nefrotóxicos y comorbilidades del paciente. Otro de los efectos adversos es la neurotoxicidad que presenta síntomas como parestesias, apnea, vómitos, mareos, náuseas, miopatía, neuropatía y confusión [34,35].

Eficacia terapéutica en pacientes en estado crítico

El uso de la monoterapia con colistina solo se debe considerar para los sujetos cuyas infecciones son debidas a microorganismos resistentes a carbapenem [40], ya que distintos estudios demostraron peores resultados entre los pacientes tratados con colistina como monoterapia, frente a antibióticos de comparación como carbapenem o ampicilina sulbactam, que muestran menor eficacia y mayor aparición de efectos adversos, como infección por *Proteus* spp. en los siguientes tres meses y nefrotoxicidad [41].

Un metanálisis sobre la eficacia *in vitro* de las polimixinas con otros antibióticos para el tratamiento de *A. baumannii*

XDR encontró un gran sinergia *in vitro* y actividad bactericida de las polimixinas combinadas con varias clases de antibióticos como carbapenémicos y rifampicina [13].

Por otra parte, en un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, Durante-Mangoni y cols. [42] compararon la efectividad de la monoterapia con colistina respecto a la terapia combinada con rifampicina en 210 pacientes de UCI con infecciones por *A. baumannii* XDR. La mortalidad a 30 días a partir de la asignación al azar ocurrió en 90 (43%) de los pacientes, sin diferencia entre los grupos de tratamiento ($p = 0,95$). Se observó un incremento de la tasa de erradicación microbiológica en la terapia combinada ($p = 0,034$). No se observaron diferencias para la muerte y el tiempo de hospitalización relacionada con la infección [42].

Otro estudio retrospectivo multicéntrico observacional comparó la eficacia de las terapias a base de colistina en bacteriemias por *A. baumannii* XDR. Aquí 36 pacientes recibieron monoterapia con colistina, y 214 pacientes (102: colistina-carbapenem [47,7%], 69: colistina-sulbactam [32,2%] y 43: tigeciclina [20,1%]), combinaciones basadas en colistina. Las tasas de respuesta clínica, curación y supervivencia en 14 días fueron más altas, y la erradicación microbiológica fue mayor en el grupo de terapia combinada [31].

Aydemir y cols. [43] llevaron a cabo un estudio comparativo de la respuesta terapéutica al tratamiento con colistina vs. colistina + rifampicina de NAVM causada por una cepa de *A. baumannii* resistente a carbapenem. En este, 43 pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de tratamiento. La respuesta clínica ($p = 0,654$), de laboratorio ($p = 0,645$), radiológica ($p = 0,290$) y microbiológica ($p = 0,597$) fue mejor en el grupo de combinación; pero la diferencia no fue significativa. Las tasas de mortalidad relacionada con NAVM fueron 63,6% y 38,1% para la colistina y los grupos de combinación ($p = 0,171$), respectivamente, lo cual sugiere que la combinación de colistina con rifampicina puede mejorar los resultados clínicos y microbiológicos de los pacientes con NAVM infectados con *A. baumannii*.

Alternativas a la colistina

Tigeciclina

Pertenece a las gliciliclinas, derivados de las tetraciclinas; es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro [44-46]. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis proteica al bloquear la subunidad 30s ribosomal bacteriano [44,45]. El mecanismo de resistencia que utilizan las bacterias contra la tigeciclina es el sistema de bombas de flujo, que promueve la excreción del fármaco y actualmente se encuentran tasas de resistencia importantes [45,46]. La tigeciclina es de los pocos tratamientos disponibles para

las infecciones por *A. baumannii* XDR, junto con la colistina [9,45].

Kwon y cols. [47] compararon la eficacia del tratamiento con colistina ($n = 39$) respecto al tratamiento con tigeciclina ($n = 16$) en infecciones por *A. baumannii* XDR en pacientes de UCI, y encontraron una mayor respuesta microbiológica en los pacientes con colistina, esto es, 46,2% contra 12,5% ($p = 0,049$). No hallaron diferencias en la respuesta clínica, 48,7% y 43,8%, respectivamente ($p = 0,737$). El grupo de colistina mostró nefrotoxicidad en el 43,6% de los pacientes respecto al 12,5% de pacientes del grupo de tigeciclina ($p = 0,0028$).

Doripenem

Doripenem es un inhibidor de la síntesis de pared celular que pertenece a la familia de los β -lactámicos. Difiere de los demás β -lactámicos por su estabilidad frente a la enzima AmpC y β -lactamasas de espectro extendido [48]. Todo esto le confiere potencial terapéutico frente a cepas de *A. baumannii* XDR. La administración de doripenem ha demostrado mayor seguridad y eficacia en diversos ensayos clínicos aleatorizados frente a otros carbapenémicos [49-51].

Los pocos estudios realizados para determinar la eficacia de doripenem en monoterapia contra *A. baumannii* XDR solo han mostrado una concentración mínima inhibitoria inferior a otro car-

bapenémicos; pero aun teniendo una efectividad inferior a tratamientos de primera línea frente a cepas XDR [52]; además, otros estudios experimentales demuestran efectividad nula en monoterapia [53,54]. La combinación con colistina ha probado ser efectiva para reducir la concentración mínima inhibitoria, y esto cobra importancia, pues su utilización puede evitar el desarrollo de resistencia a polimixinas [55].

Sulbactam

El sulbactam es un inhibidor irreversible de la actividad hidrolítica de las β -lactamasas; por lo común se administra en combinación con un antibiótico β -lactámico [56]. Aunque se considera que no posee actividad antimicrobiana por sí solo, se ha demostrado que el sulbactam posee propiedades antimicrobianas, en especial contra *A. baumannii* [57,58]. En diversos estudios experimentales se ha logrado determinar una capacidad antibiótica intrínseca [59]; pero en estudios observacionales se ha puesto de manifiesto un sinergismo de sulbactam más un β -lactámico (ampicilina y cefoperazona) con carbapenémicos en infecciones por cepas de *A. baumannii* MDR y XDR en pacientes en estado crítico [60,61].

Discusión

Los estudios consultados en esta revisión avalan la colistina como terapia de elección tanto en monoterapia como

en multiterapia, ya que muestra mejores resultados, representados en disminución de la generación de resistencia bacteriana, menor tasa de mortalidad, menos infecciones a repetición y menor MIC [62-64].

Sin embargo, Rahal y cols. [65] sugieren que la monoterapia de colistina se asocia a mayor aparición de heterorresistencia a la colistina en comparación con las terapias combinadas en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* XDR.

Los estudios de Dong y cols. [66] y de Teo y cols. [67] recomiendan el uso de terapia combinada, basados en una disminución en las concentraciones mínimas inhibitorias, mejor respuesta al tratamiento, menores tasas de infección a repetición, y al ser la única opción en los pacientes en los que ya se encuentran cepas resistentes a colistina. Entre tanto, Özbek y cols. [62] no están de acuerdo con el uso de terapia combinada como primera elección, al encontrar limitaciones en la mayoría de los estudios realizados, en los que las respuestas a la terapia se vieron condicionadas al tipo de cepa presente y los métodos usados. Otro de los motivos para no hacer de la terapia combinada la elección de primera línea, en el caso del uso de rifampicina lo dan Durante-Mangoni y cols. [42], quienes afirman que no se conocen los posibles efectos adversos, ni las dosis necesarias para el uso de esta.

El uso de terapia combinada, si bien se ha demostrado es eficaz, no está establecido como una opción de primera línea, debido a que los estudios actuales sobre su utilidad presentan diversas limitaciones como el aislamiento de cepas de una sola institución, el número reducido de muestras, entre otras causas que no permiten que los resultados sean extrapolados [9,42,67,68].

Respecto a otras alternativas terapéuticas como el doripenem, la poca evidencia actual desestima su uso en monoterapia como antibiótico eficaz en el tratamiento de infecciones por cepas XDR de *A. baumannii* [61]. En el caso de la tigeciclina y su uso combinado en pacientes con infecciones por *A. baumannii* XDR, el estudio realizado por Teo y cols. [67] evidenció un efecto bactericida del uso de tigeciclina-polimixina B del 87,8% favorable; mientras que su uso como monoterapia solo obtuvo un 28,6%. Otros estudios sugieren que debe utilizarse como tratamiento de rescate y bajo vigilancia de un especialista, debido a la resistencia que ha ido adquiriendo *A. baumannii* a este antibiótico, gracias a la sobreexpresión de las bombas de reflujo que disminuyen la sensibilidad a la tigeciclina [45].

Conclusión

El *A. baumannii* XDR es un patógeno intrahospitalario de difícil tratamiento antibiótico, y las alternativas terapéu-

ticas son escasas, debido a su perfil de resistencia bacteriana. El antibiótico de elección es la colistina, ya que sus resultados clínicos son superiores a los obtenidos con terapias basadas en otros antibióticos como tigeciclina, doripenem y sulbactam; no obstante, posee graves efectos nefrotóxicos.

La evidencia sugiere que los mejores regímenes terapéuticos son los que incluyen colistina y sus combinaciones con otro antibiótico como tigeciclina, doripenem o rifampicina, ya que el uso de la multiterapia evita la generación de resistencia a la colistina (PDR-*Acinetobacter baumannii*) y mejora la actividad antimicrobiana, por el efecto sinérgico que ejercen estos antibióticos, aunque no debe ser la elección de primera línea.

El equipo investigador reconoce limitaciones en la realización del estudio, principalmente debido a la escasa cantidad de ensayos clínicos referentes a *A. baumannii* XDR, y la heterogeneidad presente en la evidencia actual del tema. Ello no permitió generar un metanálisis.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan no poseer ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 1 de marzo de 2012;18(3):268-81.
2. Khawcharoenporn T, Pruetpongpun N, Tiamsak P, Rutchanawech S, Mundy LM, Apisarnthanarak A. Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* abril de 2014;43(4):378-82.
3. Chen K-J, Hou C-H, Sun M-H, Lai C-C, Sun C-C, Hsiao C-H. Endophthalmitis caused by *Acinetobacter baumannii*: Report of two cases. *J Clin Microbiol.* 1 de marzo de 2008;46(3):1148-50.
4. Ng TM, Teng CB, Lye DC, Apisarnthanarak A. A multicenter case-control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(1):49-55.
5. Cisneros JM, Pachón J. [*Acinetobacter baumannii*: a nosocomial pathogen difficult to control]. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* mayo de 2003;21(5):221-3.
6. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de marzo de 2006;42(5):692-9.
7. Enríquez AR, Benítez CR. Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* MDR en una unidad de terapia intensiva de tercer nivel. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 25 de mayo de 2010;12(2):57-64.
8. Torres AH, Vázquez EG, Yagüe G, Gómez JG. *Acinetobacter baumannii* mul-

- tirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23(1):12-9.
9. Shields RK, Clancy CJ, Gillis LM, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RCA, et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. *PLoS One.* 2012;7(12):e52349.
 10. Stietz MS, Ramírez MS, Vilacoba E, Merkier AK, Limansky AS, Centrón D, et al. *Acinetobacter baumannii* extensively drug resistant lineages in Buenos Aires hospitals differ from the international clones I-III. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis.* marzo de 2013;14:294-301.
 11. Solomenniy A, Goncharov A, Zueva L. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* belonging to the international clonal lineage I in a Russian burn intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(5):525-8.
 12. Li Y, Guo Q, Wang P, Zhu D, Ye X, Wu S, et al. Clonal dissemination of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing an OXA-23 β -lactamase at a teaching hospital in Shanghai, China. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* febrero de 2015;48(1):101-8.
 13. Ni W, Shao X, Di X, Cui J, Wang R, Liu Y. In vitro synergy of polymyxins with other antibiotics for *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* enero de 2015;45(1):8-18.
 14. Hamidian M, Holt KE, Pickard D, Dougan G, Hall RM. A GC1 *Acinetobacter baumannii* isolate carrying AbaR3 and the aminoglycoside resistance transposon TnaphA6 in a conjugative plasmid. *J Antimicrob Chemother.* abril de 2014;69(4):955-8.
 15. Martins N, Martins IS, de Freitas WV, de Matos JA, Magalhães ACG, Girão VBC, et al. Severe infection in a lung transplant recipient caused by donor-transmitted carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* junio de 2012;14(3):316-20.
 16. Park YS, Lee H, Lee KS, Hwang SS, Cho YK, Kim HY, et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors for acquisition and prevalent OXA-type carbapenemases--a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents.* noviembre de 2010;36(5):430-5.
 17. Zhou H-Y, Yuan Z, Du Y-P. Prior use of four invasive procedures increases the risk of *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia among patients in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* mayo de 2014;22:25-30.
 18. Sheng W-H, Liao C-H, Lauderdale T-L, Ko W-C, Chen Y-S, Liu J-W, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* septiembre de 2010;14(9):e764-9.
 19. Prado A, Arias NL, Chávez M, Cabrera CE, Gómez RF. Caracterización fenotípica de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en una institución de salud de alta complejidad de Cali. *Biomédica.* 13 de noviembre de 2013;34(0):101-7.
 20. Pinzón JO, Mantilla JR, Valenzuela EM, Fernández F, Arturo Álvarez C, Osorio EDJ. Molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolations from a burns unit in a third level atten-

- tion hospital in Bogotá. *Infectio*. junio de 2006;10(2):71-8.
21. Villegas MV, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzman AM, Woodford N, et al. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 Carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. junio de 2007;51(6):2001-4.
 22. Rodríguez CH, Nastro M, Weyland B, Losada M, Vay C, Famiglietti A. Bacteriemias causadas por *Acinetobacter* spp. y resistencia a carbapenemes. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. junio de 2010;44(2):243-8.
 23. Rodríguez CH, Bombicino K, Granados G, Vay C, Famiglietti A. Evaluación microbiológica y epidemiológica de los clones de *Acinetobacter baumannii* resistentes a los carbapenemes aislados en la unidad de cuidados intensivos de un Hospital Universitario de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Argent Microbiol*. septiembre de 2009;41(3):151-5.
 24. Hart Casares M, Llanes Rodríguez N, Espinosa Rivera F, Halley Posada M del C, Martínez Batista ML, López Suárez AL. Estudio de la sensibilidad antimicrobiana de la especie *Acinetobacter baumannii* en el Hospital "Hermanos Ameijeiras", año 2006. *Rev Cuba Med* [internet]. septiembre de 2008;47(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000300007
 25. Domínguez YM, Sepúlveda AM, Bello TH, González RG, Mella MS, Zemelman ZR. Aislamiento de *Acinetobacter* spp. desde muestras clínicas en el Hospital Clínico Regional "Guillermo Grant Benavente", Concepción. *Rev Chil Infectol*. enero de 2000;17(4):321-5.
 26. Ortwine JK, Kaye KS, Li J, Pogue JM. Colistin: Understanding and applying recent pharmacokinetic advances. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 1 de enero de 2015;35(1):11-6.
 27. Falagas ME, Grammatikos AP, Michalopoulos A. Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 1 de octubre de 2008;6(5):593-600.
 28. Eadon MT, Hack BK, Alexander JJ, Xu C, Dolan ME, Cunningham PN. Cell cycle arrest in a model of colistin nephrotoxicity. *Physiol Genomics*. 1 de octubre de 2013;45(19):877-88.
 29. Tuon FF, Rigatto MH, Lopes CK, Kamei LK, Rocha JL, Zavascki AP. Risk factors for acute kidney injury in patients treated with polymyxin B or colistin methanesulfonate sodium. *Int J Antimicrob Agents*. 1 de abril de 2014;43(4):349-52.
 30. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: Recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):30.
 31. Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. agosto de 2014;33(8):1311-22.
 32. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de mayo de 2003;36(9):1111-8.

33. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect.* junio de 2008;56(6):432-6.
34. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin.* 20 de febrero de 2015;31(4):707-21.
35. Justo JA, Bosso JA. Adverse reactions associated with systemic polymyxin therapy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1 de enero de 2015;35(1):28-33.
36. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Orlando F, Mocchegiani F, D'amato G, et al. Antiendotoxin Activity of Antimicrobial Peptides and Glycopeptides. *J Chemother.* 1 de enero de 2003;15(2):129-33.
37. Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belancic L, et al. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 de febrero de 2014;58(2):851-8.
38. Karaikos I, Giamarellou H. Multi-drug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 28 de abril de 2014;15(10):1351-70.
39. Owen RJ, Li J, Nation RL, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 1 de marzo de 2007;59(3):473-7.
40. Kassamali Z, Jain R, Danziger LH. An Update on the arsenal for multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: Polymyxin antibiotics. *Int J Infect Dis.* 1 de enero de 2015;30:125-32.
41. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowders M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 1 de mayo de 2010;65(5):1019-27.
42. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, Cristoforo MD, 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.* 1 de agosto de 2013;57(3):349-58.
43. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Coemert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect.* junio de 2013;141(06):1214-22.
44. Montravers P, Dupont H, Bedos J-P, Bret P, Tigecycline Group. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. *Intensive Care Med.* julio de 2014;40(7):988-97.
45. Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug resistant *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis.* 2010;2(3):291-304.
46. Curcio DJ, Istúriz RE. Tigeciclina, la primera glicilciclina. *Rev Panam Infectol* [internet]. septiembre de 2006;8(3):35-42. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/tigeciclina_la_primera_glicilciclina.pdf
47. Kwon SH, Ahn HL, Han OY, La HO. Efficacy and safety profile comparison of colistin and tigecycline on the extensively

- drug resistant *Acinetobacter baumannii*. Biol Pharm Bull. 2014;37(3):340-6.
48. Bazan JA, Martin SI, Kaye KM. Newer Beta-lactam Antibiotics: Doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime. Antibact Ther Newer Agents. julio de 2011;95(4):743-60.
 49. Queenan AM, Shang W, Flamm R, Bush K. Hydrolysis and inhibition profiles of β -lactamases from molecular classes A to D with doripenem, imipenem, and meropenem. Antimicrob Agents Chemother. enero de 2010;54(1):565-9.
 50. Pankuch GA, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of doripenem with and without levofloxacin, amikacin, and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Diagn Microbiol Infect Dis. junio de 2010;67(2):191-7.
 51. Clock SA, Tabibi S, Alba L, Kubin CJ, Whittier S, Saiman L. In vitro activity of doripenem alone and in multi-agent combinations against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis. 1 de julio de 2013;76(3):343-6.
 52. Marti S, Sánchez-Céspedes J, Alba V, Vila J. In vitro activity of doripenem against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. Int J Antimicrob Agents. febrero de 2009;33(2):181-2.
 53. Pankuch GA, Seifert H, Appelbaum PC. Activity of doripenem with and without levofloxacin, amikacin, and colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Diagn Microbiol Infect Dis. junio de 2010;67(2):191-7.
 54. 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 multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 1 de octubre de 2013;68(10):2296-304.
 55. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. J Antimicrob Chemother. 1 de marzo de 2006;57(3):373-83.
 56. Akova M. Sulbactam-containing β -lactamase inhibitor combinations. Clin Microbiol Infect. enero de 2008;14(Suppl 1):185-8.
 57. Lin C, Su S, Ho K, Hsu Y, Lee K. Bactericidal effect of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 studied by 2D-DIGE and mass spectrometry. Int J Antimicrob Agents. julio de 2014;44(1):38-46.
 58. Chu H, Zhao L, Wang M, Liu Y, Gui T, Zhang J. Sulbactam-based therapy for *Acinetobacter baumannii* infection: a systematic review and meta-analysis. Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis. agosto de 2013;17(4):389-94.
 59. 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 thigh and lung infection models. Int J Antimicrob Agents. junio de 2014;43(6):547-52.
 60. Xia J, Zhang D, Xu Y, Gong M, Zhou Y, Fang X. A retrospective analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*-mediated nosocomial pneumonia and the in vitro therapeutic benefit of cefoperazone/sulbactam. Int J Infect Dis. junio de 2014;23(0):90-3.
 61. Kiratisin P, Apisarnthanarak A, Kaewdaeng S. Synergistic activities between carbapenems and other antimicrobial agents against *Acinetobacter baumannii* including multidrug-resistant and

- extensively drug-resistant isolates. *Int J Antimicrob Agents*. septiembre de 2010;36(3):243-6.
62. Ozbek B, Sentürk A. Postantibiotic effects of tigecycline, colistin sulfate, and levofloxacin alone or tigecycline-colistin sulfate and tigecycline-levofloxacin combinations against *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy*. 2010;56(6):466-71.
 63. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother*. 1 de julio de 2012;67(7):1607-15.
 64. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 de septiembre de 2006;50(9):2946-50.
 65. Rahal JJ. Novel antibiotic combinations against infections with almost completely resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis*. 1 de septiembre de 2006;43(Suppl 2):S95-9.
 66. Dong X, Chen F, Zhang Y, Liu H, Liu Y, Ma L. In vitro activities of rifampin, colistin, sulbactam and tigecycline tested alone and in combination against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot (Tokyo)*. septiembre de 2014;67(9):677-80.
 67. Teo J, Lim T-P, Hsu L-Y, Tan T-Y, Sasikala S, Hon P-Y, et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Thai hospital: a molecular epidemiologic analysis and identification of bactericidal Polymyxin B-based combinations. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 29 de enero de 2015 [citado 20 de abril de 2015];4(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4314787/>
 68. Abbott I, Cerqueira GM, Bhuiyan S, Peleg AY. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 1 de abril de 2013;11(4):395-409.

Correspondencia

Yardany Rafael Méndez Fandiño
yardanymendef@yahoo.es

Financiación: ninguna
