



## PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: INFECCIONES GRAVES POR GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

### Tratamiento de infecciones graves por *Acinetobacter baumannii*



R. Reina<sup>a,b,\*</sup>, C. León-Moya<sup>c</sup> y J. Garnacho-Montero<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Cátedra Terapia Intensiva, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI), La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Unidad Clínica de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 21 de junio de 2022; aceptado el 11 de agosto de 2022

Disponible en Internet el 11 de octubre de 2022

#### PALABRAS CLAVE

Acinetobacter;  
Multirresistentes;  
Infección;  
Neumonía;  
Antibióticos

**Resumen** El *Acinetobacter baumannii* es un patógeno gramnegativo, multirresistente (MR) que causa infecciones nosocomiales, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y en los pacientes inmunocomprometidos. El *A. baumannii* ha desarrollado una resistencia anti-biótica de amplio espectro, asociada con alta tasa de mortalidad entre los pacientes infectados comparada con las otras especies de *Acinetobacter* no *baumannii*. En relación con el impacto clínico, las cepas resistentes están asociadas con incremento de la estadía hospitalaria y de la mortalidad. El *A. baumannii* puede causar diferentes infecciones, especialmente neumonía asociada a la ventilación mecánica, bacteriemia, e infección de piel y partes blandas, entre otras. Los factores de riesgo más frecuentes para la adquisición de *A. baumannii* MR son el uso previo de antibióticos, la asistencia respiratoria mecánica, la estadía en la UCI y en el hospital, la severidad de la enfermedad y el uso de dispositivos médicos. Los esfuerzos actuales están focalizados en determinar todos los mecanismos de resistencia descritos en el *A. baumannii*, con el objetivo de identificar esquemas terapéuticos más efectivos.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

#### KEYWORDS

Acinetobacter;  
Multidrug-resistant;  
Infection;  
Pneumonia;  
Antibiotics

#### Treatment of *Acinetobacter baumannii* severe infections

**Abstract** *Acinetobacter baumannii* is a Gram-negative, multidrug-resistant (MDR) pathogen that causes nosocomial infections, especially in intensive care units (ICUs) and immunocompromised patients. *A. baumannii* has developed a broad spectrum of antimicrobial resistance, associated with a higher mortality rate among infected patients compared with other non-*baumannii* species. In terms of clinical impact, resistant strains are associated with increases in both in-hospital length of stay and mortality. *A. baumannii* can cause a variety of infections, especially ventilator-associated pneumonia, bacteremia, and skin wound infections, among others. The most common risk factors for the acquisition of MDR *A. baumannii* are previous

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rosireina@gmail.com](mailto:rosireina@gmail.com) (R. Reina).

antibiotic use, mechanical ventilation, length of ICU and hospital stay, severity of illness, and use of medical devices. Current efforts are focused on addressing all the antimicrobial resistance mechanisms described in *A. baumannii*, with the objective of identifying the most promising therapeutic scheme.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U.

## Introducción

La resistencia antimicrobiana de la mayoría de los microorganismos conlleva una grave amenaza mundial a la salud, incrementando los costos, prolongando la estancia hospitalaria, y aumentando la mortalidad de los pacientes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha lanzado una fuerte alerta sobre esta amenaza, incluyendo al *Acinetobacter baumannii* (AB) resistente a los carbapenémicos, junto con la *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos y las Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos y productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), dentro de la lista de «patógenos de prioridad 1 o crítica» multirresistentes a los antibióticos y peligrosos para la salud humana, y prioritarios para la Investigación y Desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos<sup>1</sup>.

Una reciente revisión realizada en 204 países determinó seis patógenos principales asociados con la multirresistencia (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*), responsables de 929.000 (660.000-1.270.000) muertes atribuibles, y de 3,57 millones (2,62-4,78) muertes asociadas a la multirresistencia en el 2019. El porcentaje de aislados de AB resistentes a los carbapenémicos en estos países fue del 60 al 80%, especialmente en los países asiáticos y en los de bajos y medianos ingresos<sup>2</sup>.

El AB es un bacilo gramnegativo no fermentador, causante de infecciones intrahospitalarias graves e invasivas, asociadas con alta mortalidad. El cambio epidemiológico del AB hacia la multirresistencia o la panresistencia antibiótica es, actualmente, un gran desafío que deja a los médicos con muy pocas opciones de tratamiento<sup>3</sup>.

## Mecanismos de resistencia antibiótica

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos pueden ser a través de tres mecanismos principales:

1. Control del transporte del antibiótico (ATB) a través de las membranas (reducción de la permeabilidad por porinas, incremento del eflujo o disminución del influjo del ATB).
2. Protección de la bacteria al efecto del ATB a través de mutaciones genéticas o modificaciones postranslacionales, que modifican el objetivo del ATB.
3. Inactivación enzimática del ATB por mecanismos de hidrólisis o modificación ATB.

Una de las herramientas más importantes del AB para generar resistencia es su impresionante plasticidad genética que le facilita una rápida mutación genética y reacomodación. Además, el AB puede formar biofilm y de esta forma prolongar su supervivencia en los dispositivos médicos, como tubos endotraqueales, catéteres, entre otros<sup>3</sup>.

**Resistencia a los betalactámicos:** el AB muestra resistencia a los betalactámicos, a través de los diferentes mecanismos anteriormente mencionados (inactivación por hidrólisis, incrementos del eflujo, disminución del influjo y protección del ATB). Los diferentes tipos de mecanismos de resistencia a betalactámicos se muestran en la [tabla 1](#)<sup>3</sup>.

**Resistencia a las polimixinas B y E (colistina):** el AB presenta una membrana externa semipermeable a la inserción de elementos esenciales y para el *clearance* de componentes tóxicos. Los lipopolisacáridos (LPS) residen en la superficie externa y contienen lípido A hidrofóbico con carga negativa, el cual interactúa con los cationes lipopéptidos no ribosómicos de las polimixinas. Esta interacción resulta en desestabilización de la membrana externa, captación de las polimixinas en el periplasma, e incremento de la permeabilidad por alteración de la integridad tanto de la parte interna como externa de la membrana. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto, la parte hidrofóbica de las polimixinas parece ser crucial para la inducción del daño de la membrana, sugiriendo un modo de acción tipo detergente (*detergent-like*). Los mecanismos de resistencia a las polimixinas incluyen: (a) alteración del ATB por modificación del lípido A de los LPS debido a mutaciones genéticas; (b) mutaciones de genes esenciales para la biosíntesis del lípido A y asociado con deficiencia del lípido A; (c) expresiones asociadas con defectos en la permeabilidad y en la resistencia osmótica de la membrana externa, promoviendo una marcada elevación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) a las polimixinas; (d) concentración insuficiente de cofactores constitucionales para la formación de los LPS, esenciales para la sensibilidad a las polimixinas; y (e) bombas de eflujo<sup>4</sup>.

**Resistencia a los aminoglucósidos (AG):** es una resistencia adquirida. Esta resistencia ocurre por tres mecanismos diferentes<sup>1</sup>: enzima que modifica a los aminoglucósidos que debilitan la capacidad de unión de los AG<sup>2</sup>; alteración del sitio objetivo de la metiltransferasa 16S rRNA<sup>3</sup>; y limitación de la captación del AG por pérdida de la permeabilidad o sobrereactivación de las bombas de eflujo<sup>5</sup>.

**Resistencia a sulbactam:** la resistencia al sulbactam no es totalmente conocida, pero parece ser fundamentalmente producida por mutación de la proteína que une a la

**Tabla 1** *A. baumannii*. Mecanismos de Resistencia a betalactámicos<sup>3</sup>

Betalactamasa	Variantes	Perfil de resistencia
Clase A	Betalactamasas de amplio espectro: TEM-1, TEM-2 CARB-5, VEB-1, PER-1, PER-2, TEM-92, TEM-116. SHV-5, SHV-12, CTX-M-2, CTX-M-43 Carbapenemasas KPC	Penicilinas  Cefalosporinas de espectro extendido, aztreonam Carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, aztreonam
Clase B	Carbapenemasas IMP, VIM, SPM, SIM y NDM	Carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, no hidrolizan el aztreonam
Clase D	Carbapenemasas: OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-51	Carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, más débil para cefalosporinas de 3° y de 4° generación

penicilina (PBP); la producción de betalactamasas también puede contribuir al desarrollo de resistencia<sup>5,6</sup>.

## Infecciones clínicas por *A. baumannii*

### Neumonía por *A. baumannii*

La neumonía intrahospitalaria (NIH) y la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) por AB suelen ser frecuentes (40 al 95%), están asociadas con una evolución desfavorable, mayor hospitalización y costos y una mortalidad global del 45 al 85%<sup>6</sup>. Lamentablemente, el AB es altamente resistente a la mayoría de los ATB habitualmente disponibles quedando unos pocos ATB como colistina, tigeciclina y sulbactam para su tratamiento. Los carbapenemes, frecuentemente en combinación con otros ATB, son fundamentales integrantes del tratamiento de infecciones graves; sin embargo, en los últimos años se ha visto un incremento en cepas de AB resistentes a los carbapenemes, especialmente, al meropenem<sup>7,8</sup>.

El AB tiene una alta capacidad de formar biofilm en el tubo endotraqueal donde se hace muy difícil la llegada de los ATB, facilitando su lento crecimiento y mayor riesgo de NAVM. Es común la colonización bacteriana del tubo endotraqueal o traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica (TBVM), con incremento de la secreción purulenta e inflamación del tracto respiratorio inferior<sup>9</sup>. La TBVM y la NAVM pueden tener presentación clínica y criterios diagnósticos muy similares, excepto que la NAVM requiere de infiltrados nuevos o persistentes en la radiografía de tórax para su diagnóstico. Debido a esta similitud, y a veces por la difícil distinción diagnóstica (por infiltrados de causa extrapulmonar que puede confundir con una NAVM), algunos autores consideran que la TBVM podría representar un proceso previo al desarrollo de la NAVM y debería ser tratada con ATB. Sin embargo, existen controversias sobre si iniciar o no un tratamiento ATB cuando el paciente presenta TBVM, debido al riesgo de prolongar o incrementar la infección por organismos multirresistentes, además de que no está claro del impacto que podría tener este tratamiento en la evolución del paciente<sup>10,11</sup>. El manejo de la TBVM con ATB nebulizados se presenta como una mejor opción, debido

a que los ATB nebulizados (especialmente colistina y aminoglicósidos) logran importantes concentraciones a nivel pulmonar (hasta 100 veces por encima de la CIM del AB) con casi nula difusión al plasma, minimizando los eventos adversos de estos ATB. Aunque la evidencia aún es de baja calidad, los ATB nebulizados han logrado erradicación bacteriana y mejoría clínica sin impacto en la mortalidad<sup>12,13</sup>.

### Bacteriemia por *A. baumannii*

Diferentes series establecen una incidencia de bacteriemia por AB entre el 36 y el 64%, con una tasa de mortalidad cruda del 34-43,4%, y con una mortalidad atribuible que puede llegar al 58,6%<sup>14</sup>. Uno de los factores de riesgo para la bacteriemia es el alto uso de procedimientos o dispositivos invasivos en estos pacientes, como intubación orotraqueal y asistencia respiratoria mecánica (ARM), catéter venoso central (CVC), catéter arterial, sonda vesical (SV), sonda nasogástrica (SNG), drenajes de tórax o abdominal, entre otros. En un metaanálisis, Zhou et al. definieron los siguientes *odds ratio* (OR) para la bacteriemia por AB: ARM: OR 4,79 (IC 95% 3,09-7,43); CVC: OR 6,25 (IC 95% 2,58-15,11); SV: OR 2,55 (IC 95% 1,49-4,36); y SNG: OR 4,70 (IC 95% 2,79-7,91)<sup>15</sup>. Por lo tanto, una de las conductas más importantes para disminuir las bacteriemias sería limitar al menor tiempo posible los procedimientos invasivos.

El inicio de un tratamiento ATB apropiado precoz reduce significativamente la mortalidad por AB, especialmente en los pacientes más graves<sup>14</sup>.

## Tratamiento antibiótico de infecciones graves por *A. baumannii*

### Antimicrobianos de elección

El tratamiento antimicrobiano inapropiado claramente ha sido asociado a mayor mortalidad en las infecciones graves por *A. baumannii* (AB). Frente a AB con alta resistencia a los carbapenemes, estos no parecieran ser la mejor opción dentro de un esquema de tratamiento antimicrobiano<sup>7,16</sup>.

**Tabla 2** Puntos de corte (*breakpoints*) de colistina para *A. baumannii*

	Sensibilidad CIM	Resistencia CIM
CLSI	≤ 2 mg/L	≥ 4 mg/L
EUCAST	≤ 2 mg/L	> 2 mg/L

### Polimixinas

Las polimixinas son los antimicrobianos con la mayor actividad *in vitro* contra el *A. baumannii*. Existen dos tipos: polimixina B y polimixina E (colistina), con estructuras y actividad antibacteriana *in vitro* similares, pero con diferentes propiedades farmacológicas. El punto de corte de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para considerar la sensibilidad antibacteriana es similar para ambas polimixinas: ≤ 2 mg/L, según el *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* y el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)*<sup>17-19</sup>. El mecanismo de acción de las polimixinas sería, en parte, disrupción o ruptura de las membranas externa e interna de la bacteria a través de un mecanismo de autocaptación, inicialmente con unión de las polimixinas con carga positiva que se une a la carga negativa de los lipopolisacáridos (LPS) de la membrana externa de la bacteria vía interacciones electrostáticas e hidrofóbicas.

**Polimixina E o colistina:** actualmente, la polimixina E o colistina es la polimixina más frecuentemente utilizada para el tratamiento de infecciones por AB, y con la que se han realizado la mayoría de los estudios. El CLSI y el EUCAST<sup>18,19</sup> definen igual punto de corte de la CIM para la sensibilidad pero diferentes para la resistencia (tabla 2).

De acuerdo a las *International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins*<sup>20</sup>, se recomienda emplear polimixina B excepto en caso de infecciones del tracto urinario.

Se administra como colistina metanosulfonato sódico (CMS), una prodroga inactiva que se hidroliza a colistina base, su forma activa, en los tejidos.

El 70% de la CMS administrada se excreta a nivel tubular renal, quedando solo el 30% que se hidrolizará a colistina base. En este proceso, la colistina base también sufrirá excreción renal y extrarrenal, mientras alcanza el tejido infectado<sup>17</sup>. Un factor importante de confusión sobre el uso efectivo del CMS es la diferencia en la terminología acerca de la dosis de administración, expresadas en Unidad Internacional (UI) o en mg, dependiendo de los países. En general, un millón de UI de CMS es igual a 80 mg de CMS o 34 mg de colistina base. Luego de la administración endovenosa de la CMS, la colistina base se va formando lentamente, en aproximadamente 36 a 48 h, para alcanzar la concentración plasmática bactericida (CPB) estable mínima de 2 mg/L, administrada cada 8 h en pacientes con buena función renal. Esta baja concentración inicial de la colistina base formada ha sido un desafío en definir la dosis óptima de CMS y su forma de administración. Para contrarrestar este efecto lento de formación de la colistina, se sugiere una dosis de carga de 9-10 millones UI o de 4-5 mg/kg, y luego continuar con dosis de mantenimiento de 9-10 millones UI/día o de 4-5 mg/kg/día, repartidos cada 12 h. La dosis de carga es independiente de la función renal. Las dosis de

**Tabla 3** Dosis de CMS según Cl. Creatinina, para concentración de colistin plasmático de 2 mg/L<sup>20</sup>

Dosis de carga, independiente de Cl. Creatinina: 4-5 mg/kg o 9-10 millones UI

Cl. Creatinina mL/min	CBA, mg/día	Millones UI/día
0	130	3,95
5 a < 10	145	4,40
10 a < 20	160	4,85
20 a < 30	175	5,30
30 a < 40	195	5,90
40 a < 50	220	6,65
50 a < 60	245	7,40
60 a < 70	275	8,35
70 a < 80	300	9,00
80 a < 90	340	10,3
≥ 90	360	10,9

Cl: clearance; CMS: colistinmetanosulfonato; CBA: actividad de colistina base.

**Tabla 4** Dosis adicional de colistin, según la terapia reemplazo renal<sup>20</sup>

- a. Hemodiálisis intermitente (HDI) (≈ 3-4 horas duración):
  - \* Día no HDI: 130 mg o 3,95 millones UI
  - \* Día HDI: dosis extra posterior HDI:
    - HDI 3 horas: 40 mg o 1.2 millones UI
    - HDI 4 horas: 50 mg o 1.6 millones UI
- b. Terapias dialíticas lentas (8-10 horas duración) (SLED: *Sustained Low-Efficiency Dialysis*):
  - \* Adicionar 10% de la dosis basal x cada 1 h de diálisis: ≈ 260 mg/d (130 + 130) o 7,9 millones UI/día, repartidos c/ 12 horas
- c. Terapia reemplazo renal continua (CRRT) (durante 24 horas duración)
  - \* 440 mg/d o 13.3 millones UI/día, repartidos c/12 horas

mantenimiento deben ajustarse a la función renal para mantener una CPB entre 2 y 3 mg/L. En los pacientes hiperfiltrantes (filtrado glomerular mayor de 130 mL/min) y en los pacientes con terapias continuas de reemplazo renal puede filtrarse colistina base en exceso, disminuyendo ostensiblemente la CPB sugerida, y llegando a requerirse iguales dosis que las administradas a pacientes con función renal normal. Además, se debe tener presente la variabilidad intra paciente de la función renal, que puede mejorar o empeorar durante el tratamiento, requiriendo modificaciones de las dosis<sup>16,17,20</sup>.

En las tabla 3 y tabla 4 se resumen las recomendaciones de las *International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins*<sup>20</sup>.

**Polimixina B (PMB):** se administra directamente como su forma activa. En diferentes países también se puede expresar en mg o en UI, considerándose 1 mg = 10.000 UI.

Comparada con la CMS, solo unos pocos estudios pequeños han evaluado la farmacocinética de la PMB luego de la administración endovenosa. Su eliminación es fundamentalmente por vía no renal, con < 1% recuperada sin cambios en la orina. La función renal no afecta

marcadamente la concentración plasmática de la PMB y no debería ser usada para ajustar la dosis<sup>21</sup>. Similar a la colistina, la PMB es removida durante la diálisis; sin embargo, no se recomiendan ajustes de las dosis en pacientes con terapia de reemplazo renal debido a datos clínicos limitados<sup>22</sup>.

La mayoría de los estudios que evalúan la farmacodinamia de las polimixinas han sido realizados usando la colistina. La colistina muestra una rápida actividad de muerte bacteriana dependiente de la concentración contra el AB y la *P. aeruginosa*, con mínimo efecto postantibiótico. Sin embargo, el mejor parámetro que describe su actividad antimicrobiana (índice PK/PD) es la relación del área bajo la curva tiempo-concentración libre sobre la CIM ( $fAUC/CIM$ )<sup>23</sup>. A pesar de una rápida muerte inicial, el recrecimiento puede ocurrir muy rápidamente (tan temprano como dentro de las dos horas de la exposición inicial)<sup>23-26</sup>. En los pacientes con buena función renal, es muy probable que la administración de PMB genere mayores concentraciones plasmáticas sobre la CIM que la CMS porque: (a) la función renal influencia la distribución de la CMS pero no de la PMB; y (b) la conversión a colistina *in vivo* es lenta e incompleta.

La PMB muestra una farmacodinamia muy similar a la colistina, con similar efecto rápido de muerte contra el AB, la *K. pneumoniae* y la *P. aeruginosa in vitro*, seguido por un rápido recrecimiento<sup>27-29</sup>. En las cepas heterorresistentes a las polimixinas, la amplificación de las subpoblaciones resistentes a las polimixinas ha demostrado jugar un importante rol en la rápida emergencia de resistencia<sup>30-32</sup>.

**Toxicidad de las polimixinas:** la nefrotoxicidad es el efecto adverso más común y dosis limitante del uso endovenoso, con una incidencia de hasta el 60%<sup>33,34</sup>. La PMB y la colistina se acumulan en la célula tubular renal posiblemente a través de mecanismos de captación activos mediados por megalina y transportadores PEPT2<sup>35,36</sup>. Estas concentraciones extremadamente altas en las células tubular renal causan cambios dramáticos en la morfología de las mitocondrias, pérdida del potencial de membrana citoplasmática, apoptosis y parada del ciclo celular. El mecanismo preciso de la captación de las polimixinas por la célula tubular y posterior muerte celular aún permanece poco conocido<sup>37,38</sup>.

## Colistina nebulizada

Varios estudios evaluaron el uso de colistina nebulizada vs. combinación de colistina nebulizada más colistina endovenosa vs. colistina endovenosa solo para neumonía asociada al respirador, lográndose una mayor cura clínica con colistina nebulizada sobre las otras dos opciones. La colistina nebulizada alcanza altas concentraciones en el líquido alveolar (de hasta 100 veces sobre la CIM del AB), logrando la muerte bacteriana en pocas horas, con nula difusión al plasma (baja toxicidad). Estas concentraciones son imposibles de alcanzar con la administración endovenosa sin exponer al paciente a una mayor toxicidad<sup>39,40</sup>.

## Tigeciclina

Es una gliciliciclina con efecto sobre bacilos gramnegativos y cocos positivos. Sin embargo, solo posee autorización de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para

infecciones complicadas de la cavidad abdominal, de infecciones cutáneas y sus anexos, y de neumonía de la comunidad; no tiene indicación para infecciones bacteriémicas y urinarias. La FDA publicó una alerta sobre el incremento en el riesgo de mortalidad de la tigeciclina comparada con otros ATB para tratar infecciones graves similares. Este mayor riesgo de muerte fue más claro en pacientes con neumonía severa intrahospitalaria (NIH) y con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM), por lo que no fue aprobada para el tratamiento de estas neumonías<sup>41</sup>.

La dosis estándar recomendada es: carga de 100 mg, seguida por 50 mg cada 12 h. Recientemente, algunos autores han sugerido administrar dosis doble (carga de 200 mg, seguida por 100 mg cada 12 h) para optimizar el efecto antibacteriano y alcanzar la cura clínica en pacientes obesos, con NIH, y con NAVM<sup>42,43</sup>. En los pacientes con neumonía grave (NIH, NAVM) estas altas dosis estuvieron asociadas con una mejor evolución, debido a que las concentraciones de tigeciclina en el líquido endotelial pulmonar son insuficientes con las dosis estándares, especialmente para infecciones con AB con una CIM mayor a 2 mg/L, usualmente en combinación con otro antibiótico. A estas dosis doble, la tigeciclina fue bien tolerada, sin toxicidad relevante<sup>43</sup>.

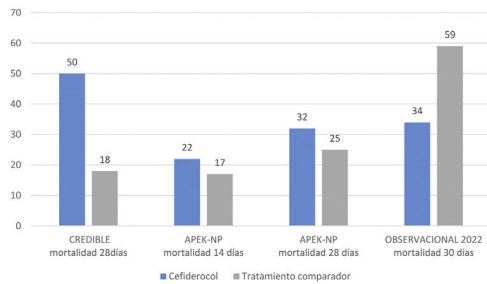
## Sulbactam

Es un inhibidor de betalactamasas, con actividad bactericida contra varias cepas de AB multirresistentes a otros fármacos. Se comercializa fundamentalmente en combinación con un betalactámico, como ampicilina-sulbactam o cefoperazona-sulbactam. Su rol más importante es su unión irreversible a los sitios activos de las enzimas producidas por el patógeno y así bloquear la actividad de la betalactamasa contra el betalactámico. La propiedad antimicrobiana que distingue al sulbactam de otros inhibidores de betalactamasas es su actividad contra el AB.

El sulbactam es considerado un ATB con actividad antibacteriana tiempo dependiente, es decir, que el parámetro farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) que mejor se correlaciona con su eficacia es el porcentaje durante el cual la droga libre permanece por más del 50% del intervalo de dosis por encima de la CIM del AB. Para lograr esta eficacia, la mejor forma de administrar el sulbactam es en una infusión prolongada de cuatro horas de duración de cada dosis<sup>44</sup>. Por lo tanto, la dosis sugerida, especialmente para los aislados menos sensibles (CIM de hasta 8 mg/L), es de 3 g de sulbactam cada ocho horas en una infusión prolongada de cuatro horas de duración<sup>16,44</sup>.

## Cefiderocol

El cefiderocol es una cefalosporina siderófora con un mecanismo peculiar de entrada a través de la membrana celular externa de los patógenos gramnegativos. Cefiderocol, utiliza el sistema de absorción de hierro de la propia bacteria para acceder al interior la misma. Tienen una potente actividad frente a una amplia actividad contra Enterobacteriales y bacilos gramnegativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, incluidas cepas resistentes a carbapenemes. Esta nueva cefalosporina no es afectada por las metalobetalactamasas tipo VIM o NDM,



**Figura 1** Mortalidad cruda en infecciones por *A. baumannii* en dos ensayos clínicos y un estudio observacional: tratamiento con cefiderocol vs tratamiento comparador (ver texto).

así como por las carbapenemasas de la clase D (OXA-23 u OXA-51) que son los principales mecanismos enzimáticos que poseen el AB para inactivar los betalactámicos<sup>45</sup>.

El estudio CREDIBLE<sup>46</sup> es un ensayo clínico abierto fase 3, para describir la eficacia y seguridad de cefiderocol o de la mejor terapia disponible (MTD) para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones graves causadas por patógenos resistentes a carbapenémicos, independientemente del sitio de infección. Aunque los resultados clínicos y microbiológicos fueron globalmente similares entre cefiderocol y la MTD, en el subgrupo de pacientes con infecciones por *A. baumannii* la mortalidad fue superior en el grupo tratado con cefiderocol que en el grupo que recibió la MTD (50 vs. 18%) (fig. 1).

Por el contrario, el estudio APEKS-NP es un ensayo clínico doble ciego que evaluó cefiderocol frente a meropenem en pacientes con neumonía nosocomial por bacilos gramnegativos<sup>47</sup>. En el mismo se demostró la no inferioridad del cefiderocol y al realizar el subanálisis de los pacientes con neumonía por AB no hubo diferencias entre los dos grupos ni en mortalidad a los 14 días (objetivo primario del estudio) ni en los otros objetivos secundarios (fig. 1).

Con base en los resultados de estos estudios, principalmente el CREDIBLE, tanto las guías europeas (ESCMID y ESICM) como las guías americanas de la IDSA desaconsejan el uso de cefiderocol en infecciones por AB y si se emplea por falta de otros recursos recomiendan se administre, siempre que sea posible, en tratamiento combinado con otro antibiótico activo *in vitro*<sup>48,49</sup>.

Más recientemente, un estudio observacional retrospectivo ha reportado la experiencia con cefiderocol en el tratamiento de infecciones graves por AB (79 pacientes con bacteriemia, 35 con NAVM y 10 con otro tipo de infecciones) en un hospital italiano<sup>50</sup>. Se compararon 47 pacientes tratados con cefiderocol (32% en monoterapia) con 77 pacientes que recibieron un tratamiento basado en colistina (solo 17% en monoterapia). La mortalidad a los 30 días fue significativamente superior en el grupo que recibió colistina (55.8 vs. 34%,  $p = 0,018$ ) identificando el análisis multivariante como factor protector de mortalidad el recibir tratamiento con cefiderocol. Como era esperado, el desarrollo de nefrotoxicidad fue más frecuente en el grupo de colistina.

## Monoterapia o terapia combinada

El beneficio clínico de la monoterapia vs. la terapia combinada es aún tema de debate, debido a la falta de evidencia

definitiva de adecuados ensayos controlados aleatorizados, la mayoría de los estudios son observacionales. López-Cortés et al.<sup>51</sup> evaluaron 101 pacientes con sepsis por AB multirresistente en 28 hospitales españoles: el 67,3% de los pacientes recibieron monoterapia vs. el 32,7% que recibió terapia combinada. La neumonía fue la infección más frecuente (50,5%), y de estas, el 68,6% fueron NAVM. La colistina (67,6%) y los carbapenemes (14,7%) fueron los ATB más comúnmente utilizados en la monoterapia; en cambio, colistina más tigeciclina (27,3%), y carbapenemes más tigeciclina (12,1%) fueron las combinaciones más frecuentes. En el análisis multivariado, la supervivencia a los 30 días no mostró diferencias entre ambos esquemas: monoterapia 23,5% y terapia combinada 24,2%.

En la tabla 5 se resumen los resultados de seis estudios, aleatorizados que evaluaron la monoterapia (MT) vs. la terapia combinada (TC) en infecciones por AB multirresistente<sup>52-57</sup>. Algunos autores encontraron un 20% de antagonismo *in vitro* entre los antibióticos estudiados, como colistina, tigeciclina, meropenem, sulbactam o aminoglucósidos<sup>58</sup>.

Como se evidencia en estos estudios, el tratamiento ATB de los AB multirresistentes es un gran desafío, especialmente en las infecciones graves; no hay un claro régimen de ATB «estándar de cuidado (*standard of care*)», con el cual estimar la efectividad de los diferentes regímenes de tratamiento. Los AB que muestran resistencia a los carbapenemes generalmente podrían también haber ya adquirido resistencia a la mayoría de los ATB que se consideraran activos (sulbactam, aminoglucósidos, fluoroquinolonas)<sup>59</sup>.

Las recientes guías IDSA<sup>59</sup> sugieren que un tratamiento ATB con un solo agente activo podría ser suficiente para infecciones leves causadas por AB resistente a carbapenemes (AB-RCB), de preferencia ampicilina/sulbactam. Mientras que recomiendan una terapia combinada en infecciones moderadas a severas con al menos dos ATB con actividad *in vitro*, con datos clínicos de moderada evidencia, al menos hasta que se observe una adecuada respuesta clínica.

En las últimas guías de la ESCMID recientemente publicadas<sup>60</sup> definieron las siguientes recomendaciones en relación al tratamiento ATB para infecciones por AB resistentes a carbapenemes (AB-RCB):

- No recomiendan terapia combinada de polimixinas más meropenem (fuerte recomendación en contra de su uso, alta certeza de la evidencia), ni combinación de polimixina más rifampicina (fuerte recomendación en contra de su uso, evidencia de moderada certeza).
- Para infecciones graves y con alto riesgo de AB-RCB, sugieren terapia combinada que incluya dos ATB activos *in vitro* entre los ATB disponibles (polimixinas, aminoglucósidos, tigeciclina, sulbactam) (recomendación condicional para su uso, evidencia de muy baja certeza).
- Para infecciones por AB-RCB con CIM al meropenem  $\leq 8$  mg/L consideran terapia combinada de carbapenemes usando dosis alta en infusión prolongada o extendida (recomendación de buenas prácticas, opinión de expertos).
- Para pacientes con neumonía intrahospitalaria y NAVM por AB-RCB sensibles a sulbactam, sugieren ampicilina/

**Tabla 5** Monoterapia vs. terapia combinada. Estudios randomizados, aleatorizados

Estudio, año (Ref.)	Población	Tratamiento	Resultados
Paul M et al., 2018 <sup>52</sup>	406 pacientes con neumonía o bacteriemia por BGN resistentes a carbapenemes; 77% fueron por AB	Colistin (MT) vs. colistin más Meropenem (TC)	MT vs. TC: no diferencia significativa en fallo clínico y mortalidad a los 14 días: 79 vs. 73%. Resultados similares entre pacientes con infección por AB.
Durante-Mangoni E et al., 2013 <sup>53</sup>	210 pacientes con infecciones por AB	Colistin (MT) vs. colistin más rifampicina (TC)	MT vs. TC: mortalidad no diferencia a los 30 días (42,9 vs. 43,3%). Diferencia significativa en erradicación microbiológica en TC; (p = 0,034)
Aydemir H et al., 2013 <sup>54</sup>	43 pacientes con NAVM por AB	Colistin (MT) vs. colistin más rifampicina (TC)	MT vs. TC: mortalidad no diferente: 63,6 vs. 38,1% (p = 0,017); Diferencia en tiempo a la erradicación microbiológica: 4,5 ± 1,7 días vs. 3,1 ± 0,5 días; (p = 0,029)
Park HJ et al., 2019 <sup>55</sup>	9 pacientes con neumonía por AB	Colistin (MT) vs. colistin más rifampicina (TC)	MT vs. TC: no diferencia en cura clínica (80 vs. 66,7%; p > 0,99) ni en respuesta microbiológica (40 vs. 100%; p = 0,19)
Makris D et al., 2018 <sup>56</sup>	39 pacientes con NAVM por AB	Colistin (MT) vs. colistin más ampicilina/sulbactam (TC)	MT vs. TC: diferencia en cura clínica (15,8 vs. 70%; p = 0,001). No diferencia en mortalidad ajustada a los 28 días (63,2 vs. 50%; p = 0,32)
Sirijatuphat R et al., 2014 <sup>57</sup>	94 pacientes con Infección por AB; por neumonía en 78% de MT y en 74% de TC	Colistin (MT) vs. colistin más fosfomicina (TC)	MT vs. TC: No diferencia en mortalidad a los 28 días (53,8 vs. 44,2%; p = 0,50) ni en respuesta clínica (56,4 vs. 62,8%; p = 0,65). Diferencia significativa en erradicación bacteriana (84,5 vs. 100%; p = 0,023)

BGN: bacilo gramnegativo; MT: monoterapia; TC: terapia combinada; AB: *A. baumannii*; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica.

sulbactam (recomendación condicional, evidencia de baja certeza).

- e. Para pacientes con AB-RCB resistente a sulbactam, recomiendan usar una polimixina o altas dosis de tigeciclina si muestran actividad *in vitro* (falta de evidencia para recomendar un ATB de preferencia).
- f. Recomiendan en contra del tratamiento con cefiderocol para AB-RCB (recomendación condicional en contra de su uso, baja certeza de la evidencia).

Dos metaanálisis han evaluado los resultados de datos observacionales y de ensayos clínicos randomizados de diferentes tratamientos para infecciones por AB-RCB<sup>61,62</sup>. En su metaanálisis publicado en 2021, Liu et al.<sup>61</sup> incluyeron 18 estudios que sumaron 1.835 pacientes; encontraron que ampicilina/sulbactam a dosis diaria máxima de 18 g por día

en combinación con un segundo agente fue el más efectivo para reducir la mortalidad; la nefrotoxicidad fue menos evidente en los regímenes con ampicilina/sulbactam que en los regímenes basados en polimixinas. Jung SY et al.<sup>62</sup> publicaron su metaanálisis en 2017 incluyendo 23 estudios observacionales o ensayos clínicos randomizados con 2.118 pacientes; identificaron que el sulbactam fue el que tuvo mayor impacto en reducir la mortalidad cuando se evaluaron regímenes basados en sulbactam vs. regímenes basados en polimixinas o tetraciclinas; desafortunadamente no pudieron comparar eventos adversos entre los diferentes esquemas.

### Duración del tratamiento ATB

A pesar de que múltiples *guidelines* recomiendan acortar la duración del tratamiento ATB debido al preocupante

incremento de la resistencia antimicrobiana, esto no se suele aplicar mayoritariamente en la vida real, especialmente en los pacientes con infecciones severas, muchas veces críticos, con *shock*, y con disfunción multiorgánica<sup>63</sup>.

En los últimos años se ha puesto énfasis en la disrupción del microbioma intestinal que puede llevar a la colonización con organismos patógenos, y cómo esta situación puede ser un reservorio de resistencia antimicrobiana como, por ejemplo, resistencia a betalactámicos y a quinolonas mediada por plásmidos<sup>64</sup>.

Un reciente metaanálisis de 19 estudios aleatorizados que incluyeron 2.867 pacientes evaluó los resultados de un tratamiento ATB corto vs. un tratamiento prolongado. No se encontró ninguna diferencia significativa en la cura microbiológica, en la recurrencia de la infección, o en la mortalidad a los 45, 60 y 180 días. La heterogeneidad entre los estudios no fue significativa para estos diferentes resultados. Los autores concluyeron que un curso corto de ATB puede ser seguro en los pacientes hospitalizados, con infecciones frecuentes como neumonía, infección del tracto urinario, infección intraabdominal, y que se puede alcanzar la resolución clínica y microbiológica sin efectos adversos sobre la mortalidad o la recurrencia<sup>65</sup>.

La duración óptima de un tratamiento ATB debe balancear la eficacia o muerte antimicrobiana (*bacterial killing*) y los efectos adversos de los ATB como la toxicidad o el desarrollo de resistencia. Infecciones frecuentes en pacientes críticos inmunocompetentes se podrían tratar con un curso corto de siete días o menos, siempre que sea con el ATB activo o apropiado y a las dosis adecuadas, y con control del foco infeccioso cuando corresponde. La integración de diferentes parámetros como los signos clínicos de resolución de la infección, biomarcadores, y el juicio clínico pueden ayudar a definir la duración óptima del tratamiento ATB en infecciones severas causadas por organismos multirresistentes o extremadamente resistentes que amenazan la vida del paciente<sup>66</sup>. Para los pacientes con una infección confirmada, la duración del tratamiento ATB puede estar determinada por la interacción entre factores del huésped, del patógeno y del ATB, y de otros prerrequisitos para definir un acortamiento del tratamiento, como: (i) mejora de los signos y síntomas clínicos; (ii) control adecuado y a tiempo del foco infeccioso; (iii) sensibilidad confirmada al ATB administrado cuando se recibe el resultado bacteriológico (tratamiento empírico apropiado); y (iv) seguimiento adecuado de la farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) de los ATB indicados<sup>66</sup>.

La duración de la terapia ATB para las infecciones por AB no ha sido adecuadamente definida. En algunos estudios se consideró un curso corto a un tratamiento menor a 10 días, y un curso largo al de igual o mayor a 10 días<sup>67,68</sup>. Sin embargo, otros estudios definieron tratamiento mayor de siete u ocho días como un curso largo<sup>69</sup>.

En un ya clásico trabajo, Chastre et al.<sup>70</sup> compararon un tratamiento ATB de ocho días (n = 197) vs. 15 días (n = 204) de duración en pacientes con NAVM; sus resultados fueron: (i) igual evolución favorable y estadía en la UCI; (ii) igual mortalidad (18,8 vs. 17,2%); (iii) igual tasa de recurrencia (28,9 vs. 26%), recaída (16,8 vs. 11,3%) y sobreinfección (19,8 vs. 18,6%). Cuando se analizó el subgrupo de pacientes con infección por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* no hubo diferencias con respecto a la estadía en la UCI, fallo multiorgánico

y mortalidad; sin embargo, la recurrencia fue significativamente mayor en el grupo de ocho días vs. el de 15 días (40,6 vs. 25,4%; p = 0,003), aunque la recurrencia por organismos multirresistentes fue significativamente menor en el grupo de ocho días (42,1 vs. 62%; p = 0,04). Los autores concluyeron que un tratamiento corto de ocho días es posible en pacientes con NAVM, incluso por bacilos gramnegativos no fermentador

En las guías de práctica clínica de la IDSA/ATS, un curso corto de siete días, en lugar de un curso más largo, fue fuertemente recomendado en neumonía intrahospitalaria y en NAVM, incluso producidas por bacilos gramnegativos no fermentador como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*<sup>71</sup>.

En una revisión, Busch et al.<sup>72</sup> definieron los siguientes cursos de tratamiento ATB según el sitio de la infección:

- Bacteriemia: 10 a 14 días.
- Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM): siete a 10 días.
- Neumonía adquirida en el hospital: siete a 10 días.
- Neumonía adquirida en la comunidad: cinco a siete días.
- Infección intraabdominal complicada: cinco a siete días.
- Infección urinaria complicada: cinco a siete días.

Finalmente, las guías de la *Surviving Sepsis Campaign 2021*<sup>73</sup>, para los adultos con sepsis o *shock* séptico y adecuado control del foco, en relación con el manejo del tratamiento ATB, sugieren:

- Tratamiento ATB corto sobre un curso largo (recomendación débil, muy baja calidad de la evidencia).
- De escalar el tratamiento ATB vs. continuar con una duración fija recomendación débil, muy baja calidad de la evidencia).
- Usar procalcitonina más evaluación clínica sobre la evaluación clínica sola, para decidir cuándo suspender la terapéutica (recomendación débil, baja calidad de la evidencia).

El riesgo de un curso largo de ATB fue evaluado por Curran et al.<sup>74</sup>, en un metaanálisis de 71 estudios controlados randomizados (23.174 pacientes). Cada día de terapia ATB estuvo asociada con 4% de incremento en el *odds* de experimentar un evento adverso (OR 1,04, IC 95% 1,02-1,07). El *odds* diario de eventos adversos severos también se incrementó (OR 1,09, IC 95% 1,00-1,19). El incremento diario del *odds* de sobreinfección y de resistencia ATB fueron OR 0,98 (0,92-1,06) y OR 1,03 (0,98-1,07), respectivamente.

Estos datos permitirán balancear riesgos vs. beneficio cuando se decide por una terapéutica prolongada.

## Antibióticos en desarrollo

Aunque el listado puede ser mayor, en este apartado se revisan dos nuevas moléculas con actividad frente a AB si bien no cuentan aún con datos clínicos, especialmente la segunda de ellas.

**Eravaciclina:** pertenece al grupo de antibióticos de las tetraciclinas, por lo que inhibe la síntesis de la proteína bacteriana mediante la unión a la subunidad 30S ribosomal. Posee una potente actividad de amplio espectro contra



bacilos gramnegativos (excepto *P. aeruginosa* y *Burkholderia* spp.) y cocos grampositivos, incluidos los anaerobios, así como patógenos bacterianos atípicos. Entre los bacilos gramnegativos (BGN) presenta actividad frente a Enterobacteriales productores de carbapenemasa (incluyendo KPC, VIM, IMP, NDM y OXA-48), así como AB resistente a carbapenemes. Posee una potencia cuatro a ocho veces superior a tigeiciclina frente a AB<sup>75</sup>. Existe muy escasa experiencia clínica con este antibiótico en infecciones por AB. Es más, aunque según estos datos eravaciclina podría ser una alternativa válida en reciente estudio retrospectivo de pacientes con infecciones graves por AB no muestra resultados muy favorables, especialmente en pacientes con bacteriemia en los que la mortalidad fue superior en los tratados con eravaciclina en comparación con los que recibieron la mejor terapia disponible<sup>76</sup>.

**Durlobactam:** es un nuevo inhibidor de amplio espectro de las betalactamasas de tipo serina (clases A, C y D de Ambler), que tiene además una débil actividad intrínseca frente a AB. Durlobactam mejora la actividad de varios betalactámicos frente a AB, pero la combinación más potente se ha observado con otro inhibidor de betalactamasa, sulbactam. En un estudio reciente, la actividad *in vitro* de la combinación de durlobactam/sulbactam se evaluó frente a 1.722 aislamientos clínicos de AB, recolectados en los cinco continentes en 2016 y 2017. Más del 50% de estas muestras resultaron resistentes a los carbapenémicos. Durlobactam/sulbactam mostró valores de CMI50 de uno, mientras que para sulbactam fue de 8 g/mL y una CIM90 de 64 g/mL. En este estudio, la colistina fue el único antimicrobiano tradicional con actividad similar a durlobactam/sulbactam<sup>77</sup>. En la actualidad faltan datos clínicos que demuestren la utilidad de esta combinación de inhibidores de betalactamasas en infecciones por AB. Se ha completado un ensayo clínico fase 3 (ATTACK) comparando durlobactam/sulbactam con colistina en infecciones graves por AB. Estos datos no están aún publicados, pero un reporte preliminar comunica que se ha alcanzado el criterio de no inferioridad en el objetivo primario (mortalidad cruda a los 28 días)<sup>78</sup>.

## Conclusiones

El *A. baumannii* es un bacilo gramnegativo no fermentador con alto grado de multirresistencia, que causa múltiples infecciones nosocomiales graves, que está asociado con alta morbimortalidad, especialmente en pacientes críticos, con shock séptico y falla multiorgánica. En las últimas décadas el *A. baumannii* reveló mayor resistencia contra múltiples ATB, incluso contra carbapenemes, a través de múltiples mecanismos de resistencia que actualmente significan una complicación y un enorme desafío al momento de decidir un esquema antibiótico efectivo, así como también la duración del mismo. El entendimiento de estos mecanismos, así como de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por AB son cruciales para disminuir su incidencia en las UCI y en el hospital, y llevar al mínimo la colonización y la prevención de la transmisión de la infección por *A. baumannii*.

## Financiación

Los autores declaran que este artículo no tiene financiación ni becas.

## Conflicto de intereses

Los autores eclaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. OMS. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. [consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629–55.
3. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:939–51.
4. Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of Polymyxin Resistance. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1145:55–71.
5. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Vignon-Whaley JJJ, Abello Vaamonde JA, Padró Alonzo LA, Rivera Reséndiz A, et al. *Acinetobacter baumannii* resistance: A real challenge for clinicians. *Antibiotics*. 2020;9:205.
6. Mohd Sazly Lim S, Zainal Abidin A, Liew SM, Roberts JA, Sime FB. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia and its associated mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;79:593–600.
7. Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. How should we treat acinetobacter pneumonia? *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:465–72.
8. Nguyen N, Joshi SG. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *J Applied Microbiology*. 2021;131:2715–38.
9. Drinka P. Does Biofilm Formation Play a Role in Ventilator-Associated Tracheobronchitis? *Chest*. 2009;136:1190–1.
10. Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, Jaillette E, Karvouniaris M, Valles J, et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Critical Care*. 2014;18:R129.
11. Craven DE, Hudcova J, Craven KA, Scopa C, Lei Y. Antibiotic treatment of ventilator-associated tracheobronchitis: to treat or not to treat? *Curr Opin Crit Care*. 2014;20:532–41.
12. Valachis A, Samonis G, Kofeteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015;43:527–33.
13. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A randomized trial of the amikacin fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of Gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS trial. *Chest*. 2017;151:1239–46.
14. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, Lin YT, Tseng FC, Chen TL, et al. Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy on Mortality Associated With *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: Relation to Severity of Infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55:209–15.
15. Zhou HY, Yuan Z, Du YP. 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*. 2014;22:25–30.
16. Garnacho-Montero J, Timsit JF. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:69–76.
17. Tran TB, Velkov T, Nation RL, Forrest A, Tsuji BT, Bergen PJ, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48:592–7.
18. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Colistin Breakpoints – guidance document 2021.

- [consultado Ago 2022]. Disponible en: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Guidance\\_documents/Colistin\\_guidance\\_2021.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Guidance_documents/Colistin_guidance_2021.pdf).
19. Clinical and Laboratory Standards Institutes. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. [consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://clsi.org>.
  20. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP) Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10–39.
  21. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1206–15.
  22. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis*. 2013;57:524–31.
  23. Cheah SE, Wang J, Nguyen VT, Turnidge JD, Li J, Nation RL. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:3291–7.
  24. Owen RJ, Li J, Nation RL, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:473–7.
  25. Poudyal A, Howden BP, Bell JM, Gao W, Owen RJ, Turnidge JD, et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1311–8.
  26. Bergen PJ, Bulitta JB, Forrest A, Tsuji BT, Li J, Nation RL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic investigation of colistin against *Pseudomonas aeruginosa* using an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:3783–9.
  27. Tran TB, Cheah SE, Yu HH, Bergen PJ, Nation RL, Creek DJ, et al. Anthelmintic closantel enhances bacterial killing of polymyxin B against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot (Tokyo)*. 2016;69:415–21.
  28. Abdul Rahim N, Cheah SE, Johnson MD, Yu H, Sidjabat HE, Boyce J, et al. Synergistic killing of NDM-producing MDR *Klebsiella pneumoniae* by two 'old' antibiotics—polymyxin B and chloramphenicol. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:2589–97.
  29. Tam VH, Schilling AN, Vo G, Kabbara S, Kwa AL, Wiederhold NP, et al. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3624–30.
  30. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2946–50.
  31. Meletis G, Tzampaz E, Sianou E, Tzavaras I, Sofianou D. Colistin heteroresistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:946–7.
  32. Bergen PJ, Forrest A, Bulitta JB, Tsuji BT, Sidjabat HE, Paterson DL, et al. Clinically relevant plasma concentrations of colistin in combination with imipenem enhance pharmacodynamic activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:5134–42.
  33. Kubin CJ, Ellman TM, Phadke V, Haynes LJ, Calfee DP, Yin MT. Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *J Infect*. 2012;65:80–7.
  34. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1300–3.
  35. Suzuki T, Yamaguchi H, Ogura J, Kobayashi M, Yamada T, Iseki K. Megalin contributes to kidney accumulation and nephrotoxicity of colistin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:6319–24.
  36. Lu X, Chan T, Xu C, Zhu L, Zhou QT, Roberts KD, et al. Human oligopeptide transporter 2 (PEPT2) mediates cellular uptake of polymyxins. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:403–12.
  37. Azad MA, Finnin BA, Poudyal A, Davis K, Li J, Hill PA, et al. Polymyxin B induces apoptosis in kidney proximal tubular cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:4329–35.
  38. Eadon MT, Hack BK, Alexander JJ, Xu C, Dolan ME, Cunningham PN. Cell cycle arrest in a model of colistin nephrotoxicity. *Physiol Genomics*. 2013;45:877–88.
  39. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018;76:321–7.
  40. Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2015;19:150.
  41. U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. [consultado Ago 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-increased-risk-death-tygacil-tigecycline-compared-other-antibiotics>.
  42. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:1756–62.
  43. De Pascale G, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care*. 2014;18:R90.
  44. Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Aeinlang N, Jullangkoon M. Pharmacodynamics modeling to optimize dosage regimens of sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:3441–4.
  45. Longshaw C, Manissero D, Tsuji M, Echols R, Yamano Y. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against molecularly characterized, carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacteria from Europe. *JAC Antimicrob Resist*. 2020;2:dlaa060.
  46. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:226–40.
  47. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:213–25.
  48. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:521–47.
  49. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*,

- and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022;74:2089–114.
50. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Della Sala L, Vecchione A, Barnini S, et al. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0214221.
  51. López-Cortés LE, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Bou G, Tomás M, Garnacho-Montero J, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:3119–26.
  52. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:391–400.
  53. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57:349–58.
  54. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert 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*. 2013;141:1214–22.
  55. Park HJ, Cho JH, Kim HJ, Han SH, Jeong SH, Byun MK. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin resistant *Acinetobacter baumannii*: a randomised controlled trial. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:66–71.
  56. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus colistin combined with ampicillin sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator associated pneumonia treatment: an open-label prospective study. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22:67–77.
  57. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5598–601.
  58. Lim SMS, Sime FB, Roberts JA. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Current evidence on treatment options and the role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in dose optimization. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53:726–45.
  59. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022;74:2089–114.
  60. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:521–47.
  61. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:136–47.
  62. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21:319.
  63. De Waele JJ, Akova M, Antonelli M, Canton R, Carlet J, De Backer D, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic stewardship programs in the ICU: insistence and persistence in the fight against resistance. A position statement from ESCM/ESCMID/WAAAR round table on multidrug resistance. *Intensive Care Med*. 2018;44:189–96.
  64. Anthony WE, Burnham CAD, Dantas G, Kwon JH. The Gut Microbiome as a Reservoir for Antimicrobial Resistance. *J Infect Dis*. 2021;223 12 Suppl 2:S209–13.
  65. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2018;13:336–42.
  66. De Waele JJ, Martin-Loeches I. Optimal duration of antibiotic treatment in Gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:606–11.
  67. Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, Mylonakis EA. Systematic Review and Meta-analysis of Antibiotic Treatment Duration for Bacteremia Due to Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e02495–2518.
  68. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Suárez M, Val N, Martínez-Lama A, Longueira R, et al. Short-versus long-course therapy in gram-negative bacilli bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:851–7.
  69. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD007577.
  70. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2588–98.
  71. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Executive Summary: Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63:575–82.
  72. Busch LM, Kadri SS. Antimicrobial Treatment Duration in Sepsis and Serious Infections. *J Infect Dis*. 2020;222 Suppl 2.
  73. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49:e1063–143.
  74. Curran J, Lo J, Leung V, Brown K, Schwartz KL, Daneman N, et al. Estimating daily antibiotic harms: an umbrella review with individual study meta-analysis. *Microbiol Infect*. 2022;28:479–90.
  75. Morrissey I, Olesky M, Hawser S, Lob SH, Karlowsky JA, Corey GR, et al. In Vitro Activity of Eravacycline against Gram-Negative Bacilli Isolated in Clinical Laboratories Worldwide from 2013 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:e01699–1719.
  76. Scott CJ, Zhu E, Jayakumar RA, Shan G, Viswesh V. Efficacy of Eravacycline Versus Best Previously Available Therapy for Adults With Pneumonia Due to Difficult-to-Treat Resistant (DTR) *Acinetobacter baumannii*. *Ann Pharmacother*. 2022 May 5, <http://dx.doi.org/10.1177/10600280221085551>. Online ahead of print.
  77. McLeod SM, Moussa SH, Hackel MA, Miller AA. In Vitro Activity of Sulbactam-Durlobactam against *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex Isolates Collected Globally in 2016 and 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:e02534–2619.
  78. ATTACK Trial. [consultado 15 Jul. 2022]. Disponible en: <https://investors.entasistx.com/news-releases/news-release-details/entasis-therapeutics-announces-positive-topline-results>.