



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
"PROFA. OMAIRA FIGUEROA"  
SEDE ARAGUA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**



**ACTIVIDAD *IN VITRO* DE LA COLISTINA Y SINERGIA ENTRE LA  
COMBINACIÓN DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM Y  
AMPICILINA/SULBACTAM EN EL COMPLEJO *Acinetobacter baumannii*  
EN MUESTRAS RECIBIDAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO "DELGADO  
LAUNOIS", MARACAY, ESTADO ARAGUA**

**Trabajo de Investigación  
presentado como requisito  
para aprobar la Asignatura  
por:**

Br. Ana Karina Pedra  
Br. Elina Pérez

**Maracay, noviembre 2023**



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
"PROFA. OMAIRA FIGUEROA"  
SEDE ARAGUA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**



**ACTIVIDAD *IN VITRO* DE LA COLISTINA Y SINERGIA ENTRE LA  
COMBINACIÓN DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM Y  
AMPICILINA/SULBACTAM EN EL COMPLEJO *Acinetobacter baumannii*  
EN MUESTRAS RECIBIDAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO "DELGADO  
LAUNOIS", MARACAY, ESTADO ARAGUA**

**Trabajo de Investigación  
presentado como requisito  
para aprobar la Asignatura  
por:**

Br. Ana Karina Pedra  
Br. Elina Pérez

**Maracay, noviembre 2023**



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
“PROFA. OMAIRA FIGUEROA”  
SEDE ARAGUA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



**ACTIVIDAD *IN VITRO* DE LA COLISTINA Y SINERGIA ENTRE LA  
COMBINACIÓN DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM Y  
AMPICILINA/SULBACTAM EN EL COMPLEJO *Acinetobacter baumannii*  
EN MUESTRAS RECIBIDAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO “DELGADO  
LAUNOIS”, MARACAY, ESTADO ARAGUA**

**Trabajo de Investigación  
presentado como requisito  
para aprobar la Asignatura  
por:**

Br. Ana Karina Pedra  
Br. Elina Pérez

**Tutoras Científicas:**  
MSc. Yaraceli Márquez  
MSc. Ysvette Vásquez

**Tutora Metodológica:**  
Prof. Daría Camacho

**Maracay, noviembre 2023**



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
"PROFA. OMAIRA FIGUEROA"  
SEDE ARAGUA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



Maracay, 13 de octubre 2023

### CONSTANCIA DE APROBACIÓN DEL TUTOR CIENTÍFICO

En nuestro carácter de Tutoras Científicas del Trabajo titulado: ACTIVIDAD *IN VITRO* DE LA COLISTINA Y SINERGIA ENTRE LA COMBINACIÓN DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM Y AMPICILINA/SULBACTAM EN EL COMPLEJO *Acinetobacter baumannii* EN MUESTRAS RECIBIDAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO "DELGADO LAUNOIS", MARACAY, ESTADO ARAGUA, el cual es presentado por las Bachilleres Elina Pérez y Ana Pedra, para aprobar la asignatura Trabajo de Investigación, consideramos que el mismo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado designado.

MSc. Yaraceli Marquéz

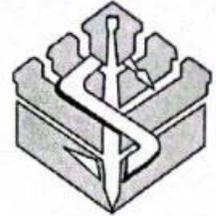
C.I: 17.246.568

MSc. Ysvette Vásquez

C.I: 7.272.093



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE BIOANALISIS SEDE ARAGUA  
PROFESORA "OMAIRA FIGUEROA"  
DEPARTAMENTO CLÍNICO INTEGRAL  
ASIGNATURA: TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

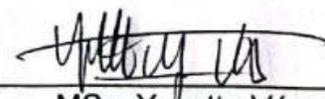


## VEREDICTO

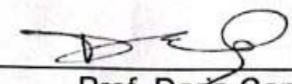
Nosotros los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del Trabajo de Investigación titulado: "**Actividad *in vitro* de la Colistina y sinergia entre la combinación de Ceftazidima/Avibactam y Ampicilina/Sulbactam en el complejo *Acinetobacter baumannii* en muestras recibidas en el laboratorio clínico "Delgado Launois", Maracay estado Aragua**" presentado por las bachilleres Elina Pérez y Ana Pedrá con el fin de aprobar la Asignatura Trabajo de Investigación; después de la exposición y discusión pública del citado trabajo, consideramos que el mismo reúne los requisitos para **APROBARLO** como tal. En fe de lo cual se levanta la presente acta, el día lunes trece del mes de noviembre del año dos mil veintitrés, dejando constancia de que, conforme a lo dispuesto por la normativa vigente, actuó como Coordinadora del jurado, la Tutora Metodológica Profesora Daria Camacho.

Por otra parte, se hace constar para efectos académicos de convalidación, que el presente trabajo representa el equivalente al Trabajo de Grado reconocido en otras instituciones y el contenido del veredicto es auténtico.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Yaraaceli Márquez  
C.I.: 17246569  
Tutora Científica

  
\_\_\_\_\_  
MSc. Ysvette Vásquez  
C.I.: 7272093  
Tutora Científica

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dayana Requena  
C.I.: 16849275  
Jurado Evaluador

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Daria Camacho  
C.I.: 9.831.961  
Coordinadora del Jurado



TI005-DC-2023

## **AGRADECIMIENTO**

Primero que todo agradecemos a Dios, por darnos las fuerzas y la sabiduría necesarias para llevar a cabo este trabajo.

Queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento a todas las personas que hicieron posible la culminación de esta investigación. En primer lugar, a nuestra tutora científica la Profesora Yaraceli Marquéz por aceptarnos para realizar este trabajo bajo su dirección. Por su apoyo y confianza, su guía constante y sus valiosos consejos durante todo el proceso. Gracias por su dedicación, pudimos enfrentar cada obstáculo y superarlo con éxito.

Nuestro más profundo agradecimiento también a la Licenciada Ysvette Vásquez, por darnos la oportunidad de trabajar con usted, por su disponibilidad y paciencia invaluable y por permitirnos nutrir con todos sus conocimientos, no cabe duda que su participación activa ha enriquecido este trabajo.

Gracias a quienes nos guiaron por toda la travesía metodológica, a la profesora Yasmin Rubio Palis, por ser quien en primera instancia nos encamino y nos ayudó a construir todo el proyecto de investigación, que dicha haber podido contar con su atención a los detalles. Debemos agradecer de forma especial a la Profesora Daría Camacho, porque nos adoptó a mitad de camino, con su capacidad increíble de guiar nuestras ideas, y no permitirnos perder el enfoque, gracias porque más que en nuestro crecimiento como científicas, nos hizo desarrollarnos como investigadoras.

Por último y no menos importante, gracias a quienes nos acompañan diariamente. A nuestros padres por ser la fuente de inspiración de cada paso que damos y por su apoyo incondicional, a nuestras familias por creer en

nosotras para llevar a cabo todo lo que nos proponemos. A nuestros amigos y compañeros por ser el muro de contención que nos sostuvo todos estos años.

## INDICE GENERAL

	PP
LISTA DE TABLAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
RESUMEN.....	x
ABSTRACT.....	xi
INTRODUCCIÓN.....	12
OBJETIVOS.....	21
Objetivo General.....	21
Objetivos Específicos.....	21
MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
Tipo de investigación.....	22
Población y muestra.....	22
Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	23
Procedimiento experimental.....	23
Análisis de datos.....	27
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES .....	39
RECOMENDACIONES.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

## LISTA DE TABLAS

N°	PP
1.Métodos para la evaluación de susceptibilidad a la colistina en el complejo <i>A.baumannii</i> .....	29

## LISTA DE FIGURAS

N°		PP
1.	Biología de <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	15
2.	Aislados de cepas del complejo <i>A. baumannii</i> MDR.....	28
3.	Cepas sensibles del complejo <i>A. baumannii</i> por método de elución de discos de colistina y el Drop test.....	30
4.	Cepas sensibles e intermedias del complejo <i>A. baumannii</i> por método de predifusión con discos de colistina.....	31
5.	Cepas del complejo <i>A. baumannii</i> negativas para la enzima <i>mcr-1</i> por método inmunocromatográfico.....	33
6.	Sinergia cualitativa positiva entre la combinación de ceftazidima/avibactam y ampicilina/sulbactam (CZA/AMS) en cepas de complejo <i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes a carbapenémicos.....	36
7.	Sinergia cualitativa positiva entre la combinación de ceftazidima/avibactam y ampicilina/sulbactam (CZA/AMS) en cepas de complejo <i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes a carbapenémicos, productoras de M $\beta$ L NDM.....	36



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
“PROFA. OMAIRA FIGUEROA”  
SEDE ARAGUA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



**ACTIVIDAD *IN VITRO* DE LA COLISTINA Y SINERGIA ENTRE LA  
COMBINACIÓN DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM Y  
AMPICILINA/SULBACTAM EN EL COMPLEJO *Acinetobacter baumannii*  
EN MUESTRAS RECIBIDAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO “DELGADO  
LAUNOIS”, MARACAY, ESTADO ARAGUA**

**Bachilleres:** Ana Karina Pedra  
Elina Pérez

**Tutoras científicas:** MSc. Yaraceli Márquez  
MSc. Ysvette Vásquez

**Tutor Metodológico:** Profa. Daría Camacho  
**La Morita, noviembre 2023**

### **RESUMEN**

Actualmente, son limitadas las opciones terapéuticas para tratar infecciones por el complejo *Acinetobacter baumannii* multidrogoresistentes (MDR). La colistina, representa el antibiótico de última elección para tratar infecciones de cepas productoras de carbapenemasas, sin embargo, éste a pesar de ser una excelente opción, presenta efectos adversos, es por ello, que terapias de combinación de antibióticos como ampicilina/sulbactam y ceftazidima/avibactam se han propuesto para tratar este tipo de infecciones. El objetivo de esta investigación fue evaluar la actividad *in vitro* de la colistina y sinergia entre la combinación de ceftazidima/avibactam (CZA) y ampicilina/sulbactam (AMS) en el complejo *A. baumannii*, bajo una metodología descriptiva no experimental de tipo transversal, cuya muestra estuvo representada por aislados de cepas bacterianas del complejo *A. baumannii* MDR en el laboratorio clínico “Delgado Launois” recolectadas entre agosto 2022 y agosto 2023. De las 17 cepas analizadas (100%) no se identificó resistencia a la colistina bajo ninguna metodología empleada. La combinación *in vitro* de CZA/AMS resultó en una sinergia cualitativa positiva, representando una posible opción terapéutica para el tratamiento de enfermedades bacterianas.

**Palabras clave:** *Acinetobacter baumannii*, colistina, sinergia, ampicilina/sulbactam, ceftazidima/avibactam.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
“PROFA. OMAIRA FIGUEROA”  
SEDE ARAGUA  
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



**ACTIVIDAD *IN VITRO* DE LA COLISTINA Y SINERGIA ENTRE LA  
COMBINACIÓN DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM Y  
AMPICILINA/SULBACTAM EN EL COMPLEJO *Acinetobacter baumannii*  
EN MUESTRAS RECIBIDAS EN EL LABORATORIO CLÍNICO “DELGADO  
LAUNOIS”, MARACAY, ESTADO ARAGUA**

**Bachilleres:**Ana Karina Pedra  
Elina Pérez

**Tutoras científicas:** MSc. Yaraceli Márquez  
MSc. Ysvette Vásquez

**Tutor Metodológico:** Profa. Daría Camacho

**La Morita, noviembre 2023**

**ABSTRACT**

Currently, therapeutic options are limited to treat infections caused by the multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* complex. Colistin represents the antibiotic of last choice to treat infections caused by carbapenemase-producing strains. However, despite being an excellent option, it has negative effects. Adverse events, which is why combination antibiotic therapies such as ampicillin/sulbactam and ceftazidime/avibactam have been proposed to treat this type of infections. Due to this, the objective of this research was to evaluate the *in vitro* activity of colistin and synergy between the combination of ceftazidime/avibactam (CZA) and ampicillin/sulbactam (AMS) in the *A. baumannii* complex, under a non-descriptive methodology cross-sectional experimental whose sample was represented by isolates of bacterial strains of the *A. baumannii* complex MDR in the “Delgado Launois” clinical laboratory, Maracay, collected between August 2022 and August 2023. Of the 17 strains analyzed (100%) no Resistance to colistin was identified under any methodology used. The *in vitro* combination of CZA/AMS resulted in a positive qualitative synergy, representing a possible therapeutic option.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, colistin, synergy, ampicillin/sulbactam, ceftazidime/avibactam.

## INTRODUCCIÓN

Los patógenos multirresistentes son responsables de un aumento en la morbimortalidad de los pacientes ingresados en los hospitales, y ocasionan gran aumento en los costos de salud por la prescripción de medicamentos más costosos y la prolongada estancia hospitalaria. Estas infecciones, afectan a los pacientes más frágiles, en las unidades de cuidados intensivos, oncología y neonatología, donde suelen ocasionar una alta mortalidad [Organización Panamericana de la salud (OPS), 2021].

En febrero de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su primera lista de “patógenos prioritarios” multirresistentes a los antibióticos, en donde se incluyen los patógenos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter spp*, conocidos con el acrónimo ESKAPE, ya que son capaces de, relativamente, escapar de los efectos de los antimicrobianos. Además, para ese mismo año el Banco Mundial estimó que la resistencia a los antimicrobianos representaría un daño en la economía mundial sobre todo en aquellos países de bajos ingresos en donde perderán más del 5 % de su PIB y para el 2050, el aumento global en los costos de atención médica puede oscilar entre \$ 300 mil millones y más de \$ 1 billón por año, afectando la seguridad alimentaria, la salud animal, el medio ambiente, el desarrollo y la economía de los países, derivadas de un aumento del costo de la atención sanitaria y la necesidad del desarrollo de nuevas tecnologías para el tratamiento de infecciones (World Bank Group, 2017).

Se considera que las muertes prematuras causadas por bacterias multirresistentes alcanzarán cifras de 10 millones al año (OMS, 2017), por lo que se ha decretado a la resistencia antimicrobiana como uno de los principales problemas del siglo XXI (Tacconelli *et al.*, 2018). Sumado a esto, la OMS consideró al complejo *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos como categoría uno o crítica en su lista de las principales bacterias multirresistentes, con mayor riesgo para la salud humana (OMS, 2021).

El complejo *Acinetobacter baumannii* (*A. calcoaceticus*-*A. baumannii*) son cocobacilos Gram negativos, aeróbicos, no fermentadores de glucosa, inmóviles, catalasa positivos y oxidasa negativa (Lin y Lan, 2014). Este grupo es responsable de la mayoría de las infecciones nosocomiales y puede evitar el efecto biocida de los agentes antimicrobianos (Garnacho y Timsit, 2019). Se encuentra frecuentemente en ambientes hospitalarios y entornos sanitarios, donde el modo de transmisión es a través de la colonización transitoria de las manos de los trabajadores de la salud, por transmisión cruzada entre pacientes y las superficies inanimadas, ya que tiene la capacidad de colonizar gran variedad de superficies y puede sobrevivir durante períodos prolongados (Treboss *et al.*, 2019; Ibrahim *et al.*, 2021). Actualmente, se ubica en la familia *Moraxellaceae*, los grupos 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 y 13, tienen características fenotípicas similares que los sistemas bioquímicos comerciales no son capaces de discriminar. Por ello, Gerner-Smidt *et al.* en 1992 sugirieron que estas especies conformaran el complejo *A. calcoaceticus*-*A. baumannii*.

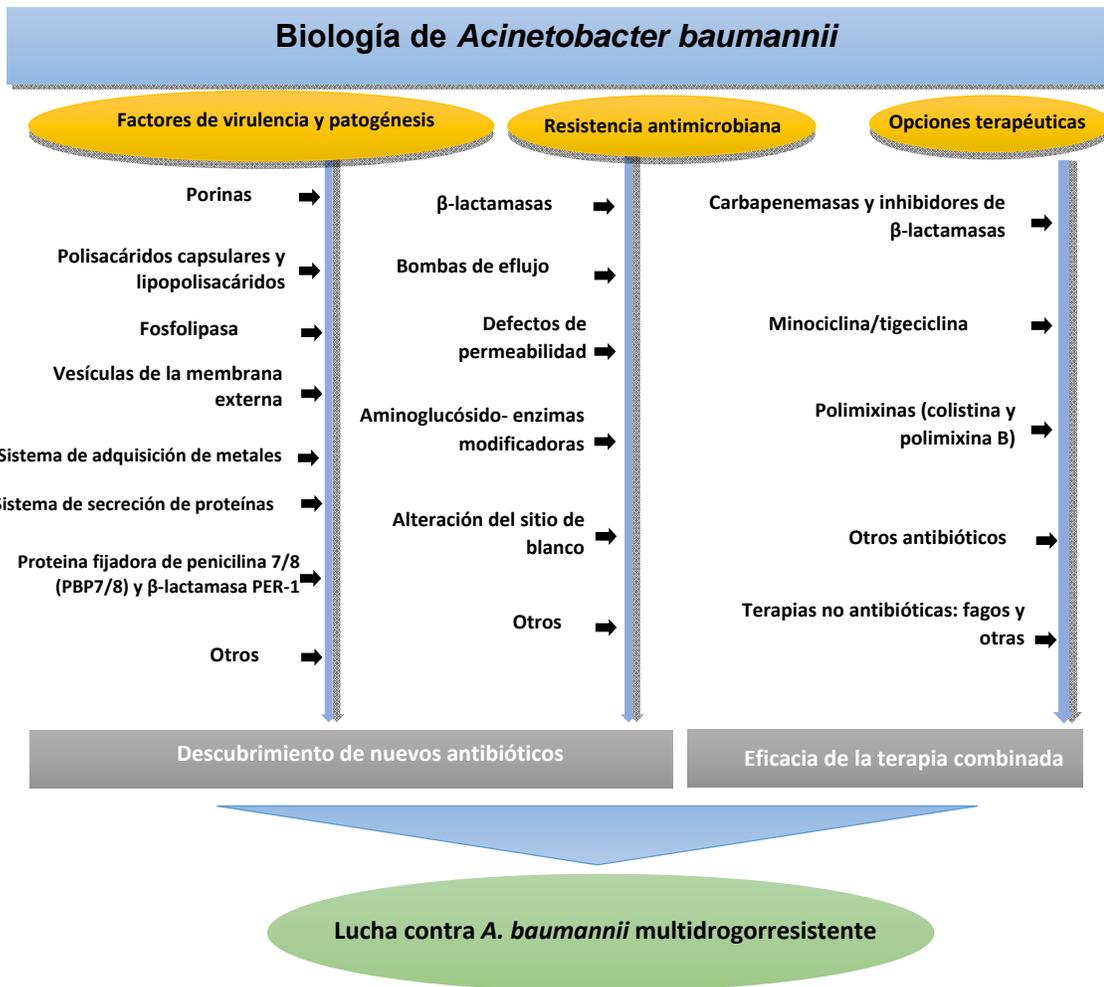
En Europa, se reporta como el noveno patógeno más común en infecciones hospitalarias del torrente sanguíneo y en Latinoamérica alcanza el 5,3% de todos los aislados de bacteriemias nosocomiales. En los Estados Unidos las neumonías asociadas a ventilación mecánica son las más

prevalentes destacando con un 6% de las infecciones causadas por el complejo *Acinetobacter baumannii* (Rodríguez *et al.*, 2016) y en México para el año 2022, se reportó como el cuarto patógeno más notificado según el Boletín de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE), mientras que en Venezuela, el mayor porcentaje de aislamientos del complejo *A. baumannii* proviene de pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna (36,8%), seguido por los de retén (24,6%) y en UCIs (22,8%) (Salazár *et al.*, 2017).

Este predominio a nivel hospitalario, se ha relacionado a varios factores de virulencia, incluidas porinas de membrana externa, fosfolipasas, proteasas, lipopolisacáridos (LPS), polisacáridos capsulares, sistemas de secreción de proteínas y sistemas quelantes de hierro responsables de la patogenicidad de *A. baumannii*. El conocimiento de esto proporciona una ayuda importante para el desarrollo de nuevos antibióticos y determinar una terapia combinada eficiente, que son estrategias esenciales para combatir las infecciones por *A. baumannii* multirresistentes (Lee *et al.*, 2014). En la figura 1 se resumen los factores de virulencia de *A. baumannii*, los mecanismos de resistencia a los antibióticos y las opciones terapéuticas disponibles para tratar las infecciones por *A. baumannii*.

Los carbapenémicos son una opción terapéutica frente al complejo *Acinetobacter baumannii*, sin embargo, la resistencia a estos antimicrobianos ha ido en aumento. La resistencia adquirida más común, se asocia frecuentemente con la presencia de  $\beta$ -lactamasas de clase D que hidrolizan carbapenémicos, las cuales se pueden dividir en cuatro grupos, incluidas las enzimas OXA-23, OXA24/40, OXA-58 y las intrínsecas OXA-51 (Condor *et al.*, 2020) y las Metallo  $\beta$ -lactamasas de clase B siendo las enzimas más comunes la NDM y la VIM (Guerra *et al.*, 2021). Este patógeno posee, además, una resistencia intrínseca mediada por una cefalosporinasa tipo

AmpC no inducible denominada ADC (del inglés: *Acinetobacter-derived cephalosporinase*) que le confiere resistencia a los betalactámicos y ha desarrollado a su vez resistencia adquirida por múltiples mecanismos enzimáticos y no enzimáticos a gran variedad de antibióticos, incluyendo aminoglicósidos y quinolonas (Barletta *et al.*, 2018; Martínez, 2019).



**Figura 1.** Biología de *A. baumannii* (Fuente: Lee *et al.*, 2017).

Su rápida adaptación a los antibióticos ha provocado que, en la actualidad, se comiencen a emplear y como último recurso, ciertos antibióticos antiguos, como la colistina, la cual es un péptido circular catiónico que interactúa con el grupo fosfato cargado negativamente del

lípidos A y, en consecuencia, destruye la membrana externa de las bacterias. Este antibiótico estaba restringido a administraciones tópicas debido a su toxicidad sistémica (Villarraig, 2021). Desafortunadamente, el uso cada vez mayor de polimixinas para tratar infecciones graves causadas por estos patógenos conduce a una propagación de la resistencia a estos medicamentos de última línea (Op. cit.).

La OMS (2020) estableció que se ha detectado resistencia bacteriana a colistina en varios países y regiones, lo que es causa de infecciones para las que no existe actualmente un tratamiento antibiótico eficaz. Estos mecanismos de resistencia a colistina se producen debido a las modificaciones en la integridad de la membrana celular que afectan el anclaje con la bacteria, ya sea al nivel del lipopolisacárido o por alteración iónica de la misma membrana por cambios en los iones de magnesio ( $Mg^{+}$ ) y calcio ( $Ca^{2+}$ ). Estas mutaciones pueden deberse tanto a mutaciones cromosómicas o asociada a genes de resistencia en elementos genéticos móviles como plásmidos (Matsuoka *et al.*, 2020). Se han informado tasas crecientes de aislamientos del complejo *Acinetobacter baumannii* resistentes a colistina en diferentes países, debido a mutaciones en los genes *lpxA/C/D* y *pmrA/B* que dan como resultado una modificación de la biosíntesis del lípido A (Op. cit.).

Debido a la importancia creciente del complejo *Acinetobacter baumannii* en relación a la resistencia al tratamiento antimicrobiano, se han realizado diversos estudios, en donde se encuentra el realizado por Rodríguez *et al.*, (2022), quienes identificaron al complejo *Acinetobacter baumannii* en muestras clínicas de pacientes infectados en un hospital de La Habana, Cuba durante junio 2020 y junio 2021, donde detectaron porcentajes elevados de resistencia para los betalactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. La tetraciclina, doxiciclina y colistina

resultaron los antimicrobianos más activos. El 73,5% de los aislamientos fueron multidrogosresistentes (MDR), 26,1% extremodrogosresistentes (XDR) y 0,4% resultó pandrogosresistente (PDR) proveniente de muestras de sangre y secreciones endotraqueales de pacientes de UCI.

Para el año 2016, la OPS/OMS, informó sobre la detección de un mecanismo de resistencia a colistina a través de plásmidos, relacionados al gen *mcr-1* (*Mobile Colistin Resistance*) productor de una enzima responsable de la resistencia de las bacterias a este antibiótico. La identificación de este gen se aisló de cepas *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* recolectadas entre el 2011 y 2014 en China. En este estudio se determinó la presencia de *E. coli* portadora del gen *mcr-1* en 78 (15%) de 523 muestras de carne cruda, 166 (21%) de 804 muestras de animales y 16 (1%) de 1.322 muestras de pacientes hospitalizados con infección. Este mismo mecanismo, por su parte, fue detectado por primera vez en *Pseudomonas aeruginosa* y en el complejo *Acinetobacter baumannii* en un estudio multicéntrico realizado en Pakistán en el 2019, encontrándose resistencia a colistina en 9,6% (6/62) del complejo *A. baumannii* y entre 16,6% de aislados resistentes a colistina, el gen *mcr-1* se detectó en una cepa de *A. baumannii* (1,61%) (Hameed *et al.*, 2019).

La resistencia bacteriana a la colistina en los laboratorios de microbiología, es un tema importante de considerar, ya que, las pruebas de sensibilidad a las polimixinas siempre han sido conflictivas por la gran cantidad de parámetros que pueden afectar los resultados, por lo que la interpretación y correlación clínica han sido un gran desafío (Malbrán, 2017c). En 2016, el grupo de trabajo conjunto CLSI-EUCAST para el punto de corte de polimixina acordó que el método estándar de microdilución en caldo debe usarse para la determinación de la CIM de colistina y realizarse con sales sulfato de colistina en cubetas de poliestireno simple sin aditivos

como polisorbato-80 (P-80), sin embargo, esta técnica no es posible de aplicar en muchos laboratorios debido al costo elevado del fármaco, equipos, material, tiempo y la complejidad del proceso a realizar, mientras que la tecnología molecular por sus altos costos no está al alcance de todos los laboratorios, por esta razón, la implementación de otros métodos aceptados como predifusión con tabletas de colistina, elución con disco de colistina y el Drop test han presentado alta sensibilidad, especificidad y concordancia que pueden ser implementados en cualquier laboratorio básico de microbiología (López y Neyner, 2022).

Por esta razón, Rangel y Zambrano (2022) tuvieron como objetivo caracterizar fenotípicamente el mecanismo de resistencia a colistina en bacterias Gram negativas multirresistente, analizaron 41 cepas pertenecientes a diferentes laboratorios clínicos del estado Aragua, obtuvieron 40 (98%) cepas sensibles y 1 (2%) cepa de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa resistente a colistina, detectada por tres métodos según recomendaciones del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI) - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbran" y el CLSI, como el método de predifusión con disco (Rosco), el Drop-Test y el método de elución en disco, evidenciando que el método de predifusión no es eficiente, mientras que el Drop test y elución en disco se pueden usar para evaluar la resistencia ya que mostraron resultados iguales y confiables, concluyendo de esta forma que la presencia de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa resistente a colistina evidencia un alarma epidemiológica, debido a que su incidencia dificulta un tratamiento óptimo de precisión, por lo que la identificación rápida y confiable permitiría establecer estrategias de manejo y control más certeras con la finalidad de erradicar a dichos patógenos.

Las terapias de combinación de antibióticos con diferentes mecanismos antimicrobianos se han propuesto como las mejores opciones

para tratar las infecciones del complejo *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente (MDR), ofreciendo además opciones útiles sobre fármacos más tóxicos, como la colistina, brindando otras opciones terapéuticas con menos efectos adversos y reservando el uso de la colistina para aquellos casos donde la infección no sea controlada por ningún antimicrobiano, evitando además la propagación de mecanismos de resistencias a este antibiótico de última elección (Mataraci *et al.*, 2018). Se ha demostrado, que el uso *in vivo* de la combinación de ampicilina/sulbactam más ceftazidima/avibactam es una alternativa terapéutica a contemplar en las complicaciones infecciosas del SNC por el complejo *Acinetobacter baumannii* con resistencia extendida (XDR) a colistina (Lerman *et al.*, 2023).

Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) es una combinación de una cefalosporina de 3.<sup>a</sup> generación (ceftazidima) y un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas (avibactam) para ampliar el espectro y potencia antibacteriana. La ceftazidima actúa inhibiendo la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante unión a las proteínas de unión a penicilinas (PBP), lo que conduce a la muerte y lisis de la célula bacteriana. El avibactam por su parte, es un inhibidor no  $\beta$ -lactámico de  $\beta$ -lactamasas, presenta una excelente actividad frente a bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de clase A y C, así como algunas del grupo D (OXA), incluidas las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas tipo KPC y OXA-48, pero no a las de clase B (metalobetalactamasas dependientes de zinc), sin embargo, esta combinación por si sola, no ha demostrado ser efectiva contra el complejo *Acinetobacter baumannii* (Asociación Española de Pediatría, 2020; Rodríguez *et al.*, 2020).

El sulbactam es un inhibidor irreversible de la actividad hidrolítica de las  $\beta$ -lactamasas; por lo común se administra en combinación con un antibiótico  $\beta$ -lactámico (ampicilina). Aunque se considera que no posee

actividad antimicrobiana por sí solo, se ha demostrado que el sulbactam posee propiedades antimicrobianas, en especial contra el complejo *A. baumannii*, ya que inhibe la PBP3, desencadenando perturbaciones metabólicas, pero su actividad está limitada por la acción de las  $\beta$ -lactamasas (Urrutia *et al.*, 2016). Avibactam en combinación con sulbactam, aumenta la susceptibilidad de éste, creando la hipótesis de que avibactam podría inhibir varias de las enzimas más comunes (TEM y ADC) en el complejo *Acinetobacter baumannii*, que afectan la actividad del sulbactam (Op. Cit.).

En estudios como el realizado por Rodríguez *et al.*, (2020) demostraron que la combinación de sulbactam más avibactam, presenta actividad sinérgica contra el complejo *A. baumannii* MDR, por lo que su uso combinado podría representar una opción adecuada en el tratamiento de las infecciones causadas por estas cepas; para ello, se evaluaron 127 muestras de *Acinetobacter baumannii* altamente resistente a los antibióticos en muestras recolectadas de América del Sur, evaluando la sinergia a través de dos métodos: dilución en agar y difusión en disco, observándose sinergia en 124 cepas, mientras que en los tres aislamientos restantes que albergaban metalo-betalactamasa no presentaron efecto sinérgico.

Es así como se observa, que la resistencia a los antimicrobianos es una grave amenaza para los sistemas de salud a nivel mundial, lo que provoca la pérdida de opciones de tratamiento para combatir un número creciente de infecciones bacterianas. En Venezuela, no se tienen registros oficiales de las tasas de resistencia antimicrobiana a colistina por parte del complejo *Acinetobacter baumannii*. Es por ello, que la presente investigación servirá para identificar resistencia a colistina en cepas aisladas del complejo *A. baumannii*, siendo una bacteria multirresistente, los resultados obtenidos de esta investigación aportarán información relevante para la vigilancia y

control epidemiológico, ya que la resistencia a los antimicrobianos, tiene costos considerables para la economía de los países y sus sistemas de salud, prolongando la estancias hospitalarias y atención más costosa e intensiva. Además, la evaluación de actividad sinérgica con la combinación de nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas como la ceftazidima/Avibactam, es importante para brindar otras opciones terapéuticas que presentan menos toxicidad, dejando el uso de la colistina como última opción.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Evaluar la actividad *in vitro* de la colistina y sinergia entre la combinación de ceftazidima/avibactam y ampicilina/sulbactam en el complejo *Acinetobacter baumannii* en muestras recibidas en el laboratorio clínico “Delgado Launois”, Maracay, Estado Aragua.

### Objetivos específicos

1. Determinar la susceptibilidad bacteriana a colistina por los métodos de: elución de disco de colistina, Drop test y predifusión con discos de colistina.
2. Determinar la presencia la presencia de la enzima *mcr-1* por método inmunocromatográfico.

3. Determinar la sinergia cualitativa *in vitro* entre la combinación de ceftazidima/avibactam y ampicilina/sulbactam (CZA/AMS).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Tipo y diseño de la investigación

La investigación realizada fue de tipo descriptiva, se procedió a identificar, describir, registrar, analizar e interpretar la naturaleza actual, donde se trabajó sobre la realidad de los hechos, cuya característica fundamental es la de presentar una interpretación correcta. El diseño de esta investigación fue no experimental de tipo transversal, la cual se realizó sin la manipulación deliberada de variables y en los que sólo se observaron los fenómenos en su ambiente natural para analizarlos y describirlos en base a su incidencia e interrelación (Hernández *et al.*, 2014).

### Población y muestra

Para esta investigación, la población estuvo representada por aquellas muestras recibidas con sospecha clínica de infección bacteriana para estudio microbiológico en el laboratorio clínico “Delgado Launois”, Maracay, durante el periodo comprendido entre agosto 2022 y agosto 2023. La muestra estuvo representada por aislados de cepas bacterianas del complejo *Acinetobacter baumannii* MDR. Por lo tanto, se precisó de un muestreo no probabilístico de tipo intencional, donde la elección de los elementos no depende de la probabilidad, sino de causas relacionadas con las características de la investigación o los propósitos del investigador (Op.cit.). Para el estudio se incluyeron todas aquellas muestras en donde se aislaron e identificaron cepas bacterianas del complejo *Acinetobacter baumannii* MDR durante el periodo agosto 2022 – agosto 2023 recibidas en el laboratorio clínico “Delgado Launois”.

## **Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Los datos de las cepas analizadas, se obtuvieron mediante registros internos del laboratorio. Los resultados obtenidos se organizaron mediante una tabulación en Microsoft Excel©, para su posterior análisis e interpretación.

## **Procedimiento experimental**

Para la activación de las cepas recolectadas se realizó un cultivo en medio de enriquecimiento agar sangre y luego de 24 horas de incubación a 35°C, se les realizó pruebas bioquímicas tales como: oxidasa y agar de hierro de Kligler para confirmar el microorganismo aislado. Se emplearon tres métodos de referencia aceptados para evaluar la sensibilidad a colistina por el Laboratorio de referencia en antimicrobianos, INE-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”, Argentina y una prueba rápida de inmunocromatografía para determinar la enzima *mcr-1* mediado por plásmidos. La actividad sinérgica entre CZA/AMS se determinó por difusión en disco.

## **Método de elución de discos de colistina**

Se empleó el micrométodo donde se obtuvo como volumen final 1mL. Se rotularon cuatro tubos de vidrio para cada aislamiento como 1, 2 y 4 µg/mL y control y se le añadió 10 mL de caldo Müller-Hinton ajustado a cationes (CAMHB) en cada tubo para luego agregarle de forma aséptica un disco de colistina (COL) al tubo rotulado como “1”, dos discos de COL al tubo

rotulado como “2” y cuatro discos de COL al tubo rotulado como “4”  $\mu\text{g/mL}$ , permitiendo que la colistina eluya de los discos por al menos una hora a temperatura ambiente; cumplido el tiempo se homogenizó con una pipeta el contenido del tubo rotulado como “1” y se fracciona 1 mL de solución en diez tubo de vidrio con tapa de rosca rotulando todos como “1”, de la misma forma se realizó con los tubo “2” “4” y control, se conservó a  $-20^{\circ}\text{C}$  para evitar su evaporación. Antes de utilizar se espera a que tome temperatura ambiente y a partir del crecimiento de toda la noche de un cultivo sin antibióticos se preparó un inóculo del aislamiento a utilizar en solución fisiológica con una turbidez equivalente al 0,5 McFarland (aproximadamente  $1,5 \times 10^8$  UFC/mL) el cual se le agrega 5  $\mu\text{L}$  a cada uno de los tubos rotulados incluyendo el control (concentración final  $7,5 \times 10^5$  CFU/mL, aproximadamente), se mezcló suavemente cada tubo dejando incubar en estufa a  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$  entre 16-20 horas. Para la interpretación de los resultados se consideró sensible a COL si la concentración mínima inhibitoria (CIM) es  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  o resistente si la CIM es  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  según el grado de turbidez, esta se mide mediante la comparación visual del control, con cada uno de los tubos que contienen diferente concentración de colistina. (Malbrán, 2017<sup>a</sup>).

### **Método de predifusión con Tabletas Rosco-Neosensitabs©**

Para este método, se colocó una tableta de COL 10  $\mu\text{g}$ , sobre la superficie seca de una placa de agar Müller-Hinton (MH), sin inocular, se incubo por 2 horas a una temperatura entre  $35-37^{\circ}\text{C}$ , se retiró la placa de la estufa y con un suave golpe se removió la tableta del agar. La placa predifundida se dejó a temperatura ambiente durante 18-22 horas antes de ser usada. Para inocularla, se pasó un hisopo por la superficie del agar predifundido con una suspensión bacteriana equivalente a 0,5 de McFarland del

aislamiento a ensayar. Posteriormente se incubó en aerobiosis a 35- 37°C por 18-20 horas, al cabo de este tiempo, se procedió a medir la zona de inhibición generada. Para el complejo *Acinetobacter baumannii*. Se consideró sensible una zona de inhibición  $\geq 20$  mm, intermedio 19-14 mm y resistente  $\leq 13$  mm (Malbrán, 2017b).

### **Método de la gota (Drop test)**

Se preparó la solución de colistina sulfato de 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de concentración a partir de los discos comerciales de colistina (10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), suspendiendo 8 discos en 5 mL de CAMHB, dejando reposar por 1 hora, luego se retiró y se descartaron los discos para utilizar el caldo remanente como solución de trabajo. Se inoculó con un hisopo la superficie de agar MH con una suspensión bacteriana equivalente al 0,5 de McFarland del aislamiento a ensayar, dejando reposar la placa con su tapa por 15 min sobre la mesa para el secado del inóculo, pasado ese tiempo se depositó una gota (10  $\mu\text{L}$ ) de la solución de colistina sulfato de 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  sobre la superficie de MH ya inoculada y se reservaron la placas por 15 min a temperatura ambiente para permitir la absorción de la gota, luego invertirlas, e incubar de 16-18 horas a 35°C. Finalmente, el aislado se categorizó como colistina sensible ante la presencia de una zona de inhibición de cualquier diámetro y colistina resistente ante la ausencia de zona de inhibición. La presencia de colonias dentro de la zona de inhibición o pátina de crecimiento es indicativa de subpoblaciones hetero resistentes, en estos casos, la cepa es categorizada como resistente (Malbrán, 2019).

### **Test rápido para la detección de la resistencia a colistina en colonia bacteriana desde cultivo (NG-Test® *mcr-1*)-NG Biotech**

Para esta determinación se empleó el test rápido de la casa comercial NG®Biotech, en donde se utilizaron colonias bacterianas obtenidas en medio de cultivo de agar sólido tras 16 a 24 horas de incubación y procesadas en un tampón de extracción. Para la preparación de la muestra, se dispensaron 5 gotas (150 µL) de tampón de extracción en un tubo Eppendorf (incluido en el kit), se tomó una colonia del cultivo de agar sólido con un asa y se suspendió en el tubo que contiene el tampón de extracción, se cerró el tubo con el tapón y se homogenizó la mezcla con el vortex. Una vez preparada la muestra, se abrió el envase, se extrajo la placa comercial, y se procedió a realizar el análisis de inmediato tomando 100 µL de la mezcla con la pipeta (la muestra debe llegar a la línea negra de la pipeta para tomar exactamente 100 µL) y dispensando el volumen adecuado en el pozo de la placa identificado como “S”, se dejó reposar 15 minutos, en este tiempo la muestra migra a través del papel conjugado de nitrocelulosa y las enzimas presentes, reaccionaron con los anticuerpos monoclonales *anti-mcr1*. Si al paso de este periodo apareció una línea coloreada solo en la zona de control (C), la muestra no contiene *mcr-1* y se interpretó como resultado negativo, mientras que en un resultado positivo aparecieron dos líneas coloreadas, una en la zona de control (C) y otra en la zona de test (T): la muestra contenía enzima *mcr-1* y se interpretó como resultado positivo.

### **Test de sinergia cualitativa entre CZA/AMS por difusión de discos**

La evaluación de la sinergia *in vitro* de la combinación de CZA/AMS se realizó siguiendo las recomendaciones del Protocolo de Trabajo, de la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina (2021), mediante la colocación en forma de L, 4 discos de CZA de 50µg y 4 discos de AMS de 20µg en agar Mueller-Hinton previamente

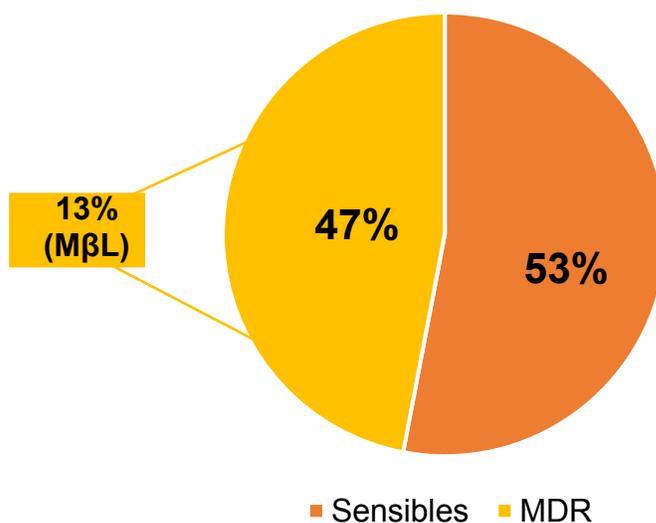
inoculado con la cepa aislada del complejo *Acinetobacter baumannii* MDR a una turbidez de 0,5 McFarland, dando como actividad sinérgica positiva aquellas donde se observó la ampliación de la zona de inhibición en el punto donde interactúan ambos antibióticos y negativa se consideró aquellas cepas donde no se observó ampliación de la inhibición en la zona donde se unen ambos antibióticos.

### **Análisis de Datos**

Sobre el análisis de las variables consideradas en el presente trabajo, se aplicó estadística descriptiva expresándose en medidas de frecuencia absoluta y relativa.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En vista del escaso número de antibióticos nuevos en desarrollo, se vuelve fundamental la detección y monitorización de bacterias multirresistentes para así definir acciones que mejoren el uso de los antimicrobianos disponibles y prevenir la diseminación de patógenos resistentes. En base a esto y con el fin de cumplir con los objetivos propuestos inicialmente, se obtuvieron los siguientes resultados. Durante el período establecido, se registraron un total de 45 cepas donde se aisló e identificó al complejo *Acinetobacter baumannii*, de las cuales 24 (53%) resultaron sensibles y 21 (47%) cepas fueron multidrogorresistentes (MDR). De estas, seis (13%) eran productoras de carbapenemasas tipo metalo-beta lactamasa (MβL) NDM de acuerdo a los resultados de la evaluación mediante el método inmunocromatográfico (Figura 2).



**Figura 2.** Aislados de cepas del complejo *A. baumannii* MDR.

Al evaluar la susceptibilidad a colistina mediante el método de elución de discos en las 17 muestras estudiadas, el 100% de las cepas resultaron sensibles, mostrando una CMI  $\leq 1\mu\text{g/mL}$ . Para el Drop test, al igual que la elución de discos de colistina, 17 (100%) de las cepas estudiadas resultaron sensibles presentándose una zona de inhibición (Figura 3). Con respecto al método de predifusión con discos de colistina, no se correlacionó con los dos métodos anteriores, ya que, de las 17 cepas, 13 (76%) presentaron sensibilidad con zonas de inhibición  $\geq 20$  mm y 4 (24%) resultaron intermedias con una zona de inhibición 19-14 mm (Figura 4), cuyos datos se ven reflejados en la tabla 1.

**Tabla 1.** Métodos para la evaluación de susceptibilidad a la colistina en el complejo *A. baumannii*

<b>Método</b>	<b>Sensible</b>	<b>Intermedio</b>	<b>Resistente</b>	<b>Total</b>
<b>N=17</b>	<b>F (%)</b>	<b>F (%)</b>	<b>F (%)</b>	
-Elución de discos	17 (100)	NA	0 (0)	17
Drop Test	17 (100)	NA	0 (0)	17
Predifusión	13 (76)	4 (24)	0 (0)	17

F: Frecuencias absolutas y relativas, NA: no aplica, N: número total de cepas.

Los resultados derivados de los métodos de elución de discos de colistina (CBDE) y el Drop Test, evidencian confiabilidad en la determinación de la susceptibilidad a colistina en cepas del complejo *Acinetobacter baumannii*, a pesar de que estos métodos no están aprobados por el CLSI para la evaluación de susceptibilidad a la colistina en este patógeno, son métodos que están estandarizados por el Laboratorio de referencia en antimicrobianos, INE-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”, Argentina las cuales han demostrado ser de fácil ejecución y de bajo costo, que pueden ser

estandarizado en los laboratorios de Venezuela con el fin de evaluar la resistencia a colistina, estos resultados pueden compararse con el realizado por Simner *et al.*, (2019) donde obtuvieron una concordancia del 98% para la identificación de la CMI de la colistina en cepas del complejo *A. baumannii* por el método de elución de discos de colistina en comparación con el método de microdilución en caldo (DMO) , concluyendo que es un método fácil y accesible para evaluar resistencia a colistina. Al respecto, Pasteran *et al.*, (2020), validaron al método de Drop test como cribado para descartar cepas resistentes a colistina con un excelente rendimiento en el 100% de las cepas analizadas del complejo *A. baumannii* en comparación con el método de DMO, haciendo énfasis en que esta metodología es una propuesta que puede ser adoptada para el complejo *Acinetobacter baumannii*.



**Figura 3.** Cepas sensibles del Complejo *A. baumannii* por método de elución con discos de colistina y el Drop test.

En el análisis mediante el método de predifusión con discos de colistina a diferencia de los anteriores, se observó que 24% de las cepas en

estudio obtuvieron resultados intermedios, cuestionando la reproducibilidad de este método para su uso en la evaluación de la susceptibilidad a colistina para el complejo *A. baumannii*. Resultados análogos fueron reportados por Rangel y Zambrano (2022), quienes al igual que en esta investigación, evaluaron los tres métodos en siete cepas del complejo *A. baumannii*, observando que de igual manera el método de predifusión con discos de colistina no obtuvo resultados confiables, ya que de las cepas estudiadas el 100% resulto sensible por el método de elución de discos de colistina y el Drop test, y solo dos fueron sensibles por el método de predifusión con discos de colistina, los restantes resultaron intermedios, concluyendo que no hubo asociación estadísticamente significativa y que no es el mejor método para emplear al evaluar susceptibilidad a la colistina.



**Figura 4.** Cepa sensible e intermedia de Complejo *A. baumannii* por método de predifusión con disco de colistina.

La sensibilidad resultante del complejo *A. baumannii* a este antibiótico, destaca a la colistina como una opción terapéutica para tratar infecciones de cepas MDR, esta afirmación se respalda en un estudio

realizado por Yanqui, *et al.*, (2020), en donde aquellos pacientes con infecciones graves tratados en monoterapia y terapias combinadas con colistina, obtuvieron una respuesta clínica favorable de un 85,7% a los 15 días del tratamiento, sin embargo, en un 5,4% de los pacientes tratados, desarrollaron nefrotoxicidad, siendo este uno de los efectos negativos de su uso. Del mismo modo, Lui, *et al.*, (2021), notaron que, en pacientes críticos, el uso extensivo de polimixinas para el tratamiento de infecciones por el complejo *A. baumannii* puede provocar una resistencia cada vez mayor, además, Chen *et al.*, (2020), revelaron el desarrollo de heterorresistencia a la colistina en aislados del complejo *A. baumannii*. En consecuencia, se ha recomendado la terapia combinada con polimixinas y otros antimicrobianos.

Varios informes de fracaso clínico y aparición de resistencia durante la monoterapia con colistina se asocian a datos respaldados por Tamma, *et al.*, (2022) las cuales prescriben que el uso de colistina debe ser empleada como terapia combinada para infecciones graves por el complejo *A. baumannii*, con el objetivo de aumentar la probabilidad de que al menos un régimen de tratamiento tenga actividad, esto con el fin de reducir los problemas de su uso tales como la nefrotoxicidad relacionada con las altas dosis para tratar infecciones sistémicas, así como, que su actividad intravenosas en el líquido del revestimiento epitelial pulmonar es subóptima y generalmente no produce una destrucción bacteriana adecuada en los pulmones. Combinaciones con sulbactam se traduce en una mejoría clínica para el tratamiento de las infecciones por este microorganismo, sin embargo, no existe suficiente documentación clínica que lo respalde.

Por otra parte, de las 17 cepas analizadas por el test rápido, el 100% resultó negativo a la presencia de la enzima conferida por el gen *mcr-1* (Figura 5), dando como resultado la ausencia de este gen en las cepas estudiadas del complejo *A. baumannii* MDR. A través de este método, se

demostró su utilidad como herramienta rápida para la vigilancia epidemiológica en la detección de la enzima *mcr-1* obteniendo resultados en 15 minutos, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 98%, afirmación que establece Fenwick *et al.*, (2020) donde empleó el método inmunocromatográfico en cepas de bacterias Gram negativas que portaban el gen *mcr-1* mediante evaluación previa por biología molecular, evidenciando que esta prueba rápida, es capaz de detectar la enzimas en estas cepas, con una alta sensibilidad y especificidad.



**Figura 5.** Cepas de Complejo *A. baumannii* negativas para la enzima *mcr-1* por método inmunocromatográfico.

La ausencia de la enzima *mcr-1* en las cepas estudiadas no representa su carencia en Venezuela, ya que, el muestreo utilizado fue muy pequeño y provenían de un solo laboratorio clínico del estado Aragua, por lo tanto, se hace especial énfasis en que este gen ya se encuentra circulando en el país y ha sido reportado a través de investigaciones realizadas por Delgado *et al.*, (2016), donde detectaron este gen en dos cepas de *E. coli* de muestra animal y humana, en Cumaná, con resistencia a colistina, en consecuencia, estos datos representan una alerta epidemiológica para el país, ya que su transferencia horizontal a otras bacterias crea escenarios

donde las opciones terapéuticas para tratar bacterias MDR se ven agotadas, representando un problema de salud pública.

Con base a esto, la implementación de medidas de vigilancia epidemiología para el complejo *A. baumannii* MDR en Venezuela, resulta importante, ya que, Carrillo (2018) establece que desde 1999, existe un deterioro del sistema de salud en Venezuela, con una decadencia de la infraestructura, escasez de insumos y medicamentos, entre otros elementos como el déficit de higiene que aumenta la propagación de microorganismos comensales como el complejo *A. baumannii* MDR, aumentando a su vez la probabilidad de la transmisión horizontal mediado por plásmidos de mecanismos de resistencia a este patógeno que es realmente difícil de eliminar en las unidades de atención médica una vez que se vuelve endémico.

Esta razón es sostenida por Lee *et al.*, (2017), la cual lo atribuyen a la gran capacidad del complejo *A. baumannii* para formar biopelículas, y de su infinita adquisición de resistencia a los antibióticos, mediante diversos mecanismos de resistencia, incluyendo muchas bombas de eflujo, cambios en la permeabilidad de la envoltura que influye en la resistencia a los carbapenémicos, así como, modificaciones y/o la pérdida de LPS, la cual disminuyen la susceptibilidad a la colistina. Así mismo, es importante resaltar que el aislamiento de los pacientes con infecciones grave por el complejo *A. baumannii* MDR es una de las medidas de abordaje más relevantes, el Kumar *et al.*, (2021), apoyan esta afirmación, donde destaca la importancia de la detección de la fuente de infección, la limpieza del equipo médico y superficies del medio ambiente hospitalario además del correcto lavado de manos del personal de salud como mecanismos para evitar propagación de este microorganismo.

Debido a las limitadas opciones terapéuticas para tratar al complejo *A. baumannii* MDR, la evaluación de la sinergia cualitativa entre ceftazidima avibactam y ampicilina sulbactam fueron aplicadas a 11 cepas MDR del complejo *A. baumannii* seleccionadas, pudo observarse una zona de inhibición en el punto de anclaje de los dos antibióticos, con un 100% de positividad (Figura 6). De las 11 cepas utilizadas para la determinación del efecto sinérgico entre CZA/AMS, cinco de ellas eran productoras de MβL tipo NDM, en estudios realizados por Rodríguez *et al.*, (2020), observaron que las cepas tratadas con la combinación de sulbactam/avibactam en su mayoría presentaban una disminución de la CMI <4ug/L en comparación con el uso de AMS de forma individual, sin embargo, tres aislados productores MβL tipo NDM obtuvieron CMI >16ug/L.

No obstante, en las cinco cepas con MβL tipo NDM que se estudiaron en esta investigación, 100% de ellas presentaron positividad para la sinergia cualitativa (Figura 7), evidenciando ampliación en el halo de inhibición donde interactúan ambos antibióticos, a pesar de ello, el halo formado se observó con menor ampliación que aquellas cepas analizadas sin mecanismos enzimáticos. Los datos obtenidos por Pasterán *et al.*, (2021) destaca que la aplicación de la combinación entre CZA/AMS en cepas del complejo *A. baumannii* productoras de MβL NDM redujo hasta dos veces el valor de la CMI en comparación con CMI de AMS por sí solo, aun cuando los valores de la CIM estuvieron por encima de 4 mg/L para todos menos uno aislado; se concluye que esta combinación es más potente en cepas productoras de serina carbapenemasas, como oxacilinasas, pero también se manifestó en menor medida en cepas productoras de NDM. Teniendo en cuenta estos factores, será necesario elaborar regímenes de tratamiento individualizados basados en los resultados de las pruebas de susceptibilidad, el sitio de la infección y el conocimiento de la epidemiología local de la cepa del complejo *A. baumannii*.



**Figura 6.** Sinergia cualitativa positiva entre la combinación de ceftazidima/avibactam y ampicilina/sulbactam (CZA/AMS) en cepas del complejo *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos.



**Figura 7.** Sinergia cualitativa positiva entre la combinación de ceftazidima/avibactam y ampicilina/sulbactam (CZA/AMS) en cepas del complejo *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos, productoras M $\beta$ L NDM.

Por su parte, Bartal *et al.*, (2022) afirman que la ampicilina-sulbactam (AMS) es la terapia de columna vertebral para el tratamiento del complejo *A. baumannii* MDR, en dosis altas puede ser una terapia efectiva *in vivo* a través del mecanismo de saturación de PBP en cepas no sensibles a nivel del laboratorio, así mismo, respaldan el tratamiento con la combinación de AMS con otros antibióticos tales como tigeciclina o minociclina. De igual modo, Tamma *et al.*, (2022) indican una mayor destrucción bacteriana con varios regímenes de combinados, cuya nefrotoxicidad fue menos evidente con los regímenes basados en sulbactam en comparación con los regímenes basados en polimixina.

A su vez, en Venezuela han incrementado los aislamientos del complejo *A. baumannii* con resistencia a carbapenémicos y que además mecanismos enzimáticos como las NDM han sido identificadas con mayor frecuencia, tal como se observa en esta investigación el 13% de las cepas MDR, eran portadoras de M $\beta$ L tipo NDM, siendo este un dato relevante a nivel epidemiológico en el estado Aragua, ya que no existen registros de la frecuencia con que se aísla esta enzima, esto lo afirma Manobanda y Jaramillo (2023), donde relacionan este aumento como consecuencia de la pandemia por SARS-CoV-2 que abarca entre un 40 a 60%, limitando las opciones terapéuticas efectivas para este patógeno. Es por ello, que la mayoría de los escenarios futuros, el tratamiento de las infecciones para el complejo *A. baumannii* debe adaptarse en torno a una base de sulbactam, ya sea con el potente inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa durlobactam, el cual fue aprobado recientemente en 2023 por la *Food and Drug Administration* (FDA), sin embargo, el acceso y efectividad actual a este nuevo antimicrobiano es limitado; o a una base en combinación con uno o más antibióticos activos como la ceftazidima/avibactam.

Es crucial implementar nuevas estrategias terapéuticas para tratar infecciones por el complejo *A. baumannii* MDR, la utilización de nuevos inhibidores como en la combinación de CZA/AMS resulta útil para combatir infecciones por este patógeno, siendo una opción con menos efectos adversos en comparación con el uso de la colistina, esto reduce la tasa de mortalidad, estancia hospitalaria y gastos médicos. Además, se evita la propagación de mecanismos de resistencia a la colistina. Por ello, es importante la evaluación e incorporación de esta combinación en la práctica clínica, con el fin de evaluar la eficacia del mismo en infecciones producidas por cepas multirresistentes en Venezuela.

## CONCLUSIONES

- Se identificaron 47% de cepas MDR del complejo *A. baumannii*, de las cuales el 13% eran productoras de NDM.
- Todas las cepas aisladas del complejo *A. baumannii* presentaron sensibilidad a la colistina.
- A pesar de que estos no son métodos aprobados por el CLSI para evaluar sensibilidad a colistina en el complejo *A. baumannii*, se demostró que el método de elusión de discos de colistina y drop test, resultaron ser reproducibles, además de ser económicos y de fácil ejecución para cualquier laboratorio de microbiología.
- No se detectó mediante método inmunocromatográfico la circulación del gen *mcr-1* en las cepas aisladas del complejo *A. baumannii* MDR, sin embargo, la ausencia del mismo no es indicativo de que en el país no se encuentren cepas portadoras de este gen.
- Se evidencio que la combinación *in vitro* de antimicrobianos como ceftazidima avibactam y ampicilina sulbactam generan una sinergia cualitativa positiva en cepas del complejo *A. baumannii* MDR, representando una posible opción terapéutica.
- Las cepas productoras de M $\beta$ L tipo NDM, presentaron una sinergia cualitativa positiva, pero menor en comparación con las demás cepas.

## RECOMENDACIONES

- Se sugiere ampliar la búsqueda de cepas productoras de la enzima *mcr-1* con el fin de aumentar la vigilancia epidemiología en el país.
- Evaluar la sinergia entre ceftazidima avibactam y ampicilina sulbactam mediante métodos que permita obtener resultados expresados en concentración CIM.
- Realizar investigaciones *in vivo* entre CZA/AMS a nivel clínico, donde pueda evaluarse la eficacia de la sinergia en cepas del complejo *A. baumannii* MDR.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asociación Española de Pediatría. (2020). Pediamécum. Ceftazidima/avibactam. [Documento en línea]. Disponible: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ceftazidimaavibactam>. [Consultado: marzo 9, 2022].
- Bartal, C., Rolston, K y Nesher, L. (2022). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, Infection and Current Treatment Options. *Infectious Diseases and Therapy*, 11 (683-694). <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00597-w>
- Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). (2022). Panorama epidemiológico de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). [Documento en línea]. Disponible: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/808320/BOLETINRH\\_OVECIERRE2022\\_FINAL.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/808320/BOLETINRH_OVECIERRE2022_FINAL.pdf). [Consulta: noviembre 12, 2022]
- Carrillo A. (2018). Sistema de salud en Venezuela: ¿un paciente sin remedio? *Cadernos Saúde Pública*. 34 (3). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00058517>
- Chen, L., Lin, J., Lu, H. *et al.* (2020). Deciphering colistin heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Wenzhou, China. *J Antibiot*, 73 (463–470) <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0289-2>
- CLSI-EUCAST. (2016). Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) As recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group. [Documento en línea]. Disponible: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/General\\_documents/Recommendations\\_for\\_MIC\\_determination\\_of\\_colistin\\_March\\_2016.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/Recommendations_for_MIC_determination_of_colistin_March_2016.pdf) [Consultado: mayo 9, 2022].
- Condor, K., Zavaleta, M., Sevilla, C., Espinoza, C., Taboada, W. y Gonzales, E. (2020). Carbapenemasas clase D en aislamientos clínicos de

*Acinetobacter baumannii*. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2), 387-8.  
<https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2020.372.4747>

Delgado, J., Ovejero, C., Abadía, L. y Bruno González, B. (2016). Coexistence of *mcr-1* and *bla*NDM-1 in *Escherichia coli* from Venezuela. *American Society for Microbiology*. 60 (10). 10.1128/AAC.01319-16.

FDA. (2023). La FDA aprueba un nuevo tratamiento para la neumonía causada por ciertas bacterias difíciles de combatir. [Documento en línea]. Disponible: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-un-nuevo-tratamiento-para-la-neumonia-causada-por-ciertas-bacterias-dificiles-de> [Consulta: Noviembre 02, 2023].

Fenwick, A., Bergman, Y., Lewis, S., Yee, R., Uhlemann, A., Nicolynn Cole, N., *et al.* (2020). Evaluation of the NG-Test MCR-1 Lateral Flow Assay and EDTA-Colistin Broth Disk Elution Methods To Detect Plasmid-Mediated Colistin Resistance among Gram-Negative Bacterial Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*, 58 (4). 10.1128/JCM.01823-19

Garnacho, J. y Timsit, J. (2019). Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Current opinion in infectious diseases*, 32(1), 69–76. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000518>

Gerner-Smidt, P. (1992). Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *Journal Clinical Microbiology*, 30(10). <https://doi.org/10.1128/jcm.30.10.2680-2685.1992>

Guerra, M., Ruíz, F., Arzuza, L y Maestre, R. (2021). Caracterización de bacilos gramnegativos multi-resistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla (Colombia). *Revista Chilena de Infectología*, 38(2), 189-196. <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v38n2/0716-1018-rci-38-02-0189.pdf>

Hameed, F., Kan, M., Muhammad, H., Sarwar, T., Bilal, H. y Rahman, T. (2019). Plasmid-mediated *mcr-1* gene in *Acinetobacter*

baumannii and Pseudomonas aeruginosa: first report from Pakistan. Revista da Sociedade Brasileira da Medicina Tropical. 52. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0237-2019>

Hernández, R., Fernández, C y Del Pilar, M. (2014). *Metodología de la investigación*. [Libro en línea]. (6<sup>a</sup> ed.). México: Mc Graw Hill. Disponible: <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf> [Consulta: Julio 10, 2022].

Ibrahim, S., Al-Saryi, N., Al-Kadmy, I. y Aziz, S. (2021). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Molecular biology reports*, 48(10), 6987–6998. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06690-6>

Kumar, S., Anwer, R y Azzi, A. (2021). Virulence Potential and Treatment Options of Multidrug-Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*, 9 (10). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102104>

Lee, C., Hun, J., Park, M., Seung, K., Bae, I., Bae, Y., et al., (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>

Lerman, D., Barrios, C., Salvatierra, C., Etcheves, C., Cedeño Ramírez, Y., Bilesio, M. y Garcia M. (2023). Meningitis posquirúrgica por *Acinetobacter baumannii* multirresistente. Actividad sinérgica in vivo de la asociación sulbactam/avibactam. Portal regional da biblioteca virtual em saúde. [Documento en línea]. Disponible: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1437017>

Lin, M. y Lan, C. (2014). Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World Journal of Clinical Cases*. 2 (12), 787–814. <https://dx.doi.org/10.12998%2Fwjcc.v2.i12.787>

Liu, J., Shu, Y., Zhu, F., Feng, B., Zhang, Z., Liu, L., et al., (2021). 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. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 24 (136-147). <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.021>

López, C. y Neyner, S. (2022). Comparación de métodos para la detección de resistencia al colistín en enterobacterias [Versión completa en línea]. Proyecto de investigación no publicado, Universidad Central de Ecuador. Disponible: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/26540/1/UCE-FCQ-CBC-CUNUHAY%20NEYNER.pdf> [Consultado: marzo 12, 2022].

Malbrán, C. (2017a). Método de elución de discos de colistín. [Documento en línea]. Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Disponible: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Protocolo-Met-de-Eluci%C3%B3n-de-Discos-de-COL-version2-Agosto2017.pdf> [Consultado: mayo 9, 2022].

Malbrán, C. (2017b). Método de predifusión con Tabletas Rosco-Neosensitabs. [Documento en línea]. Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Disponible: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Protocolo-Predifusion-Tabletas-COL-Rosco-version2-Agosto2017.pdf> [Consultado: mayo 9, 2022].

Malbrán, C. (2017c). Desafíos en los métodos de evaluación de la sensibilidad a polimixinas (colistina/polimixina B). [Documento en línea]. Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Disponible: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Boletin-PCC-LAT-Nro.30-Metodos-de-Evaluacion-Sensibilidad-a-POLIMIXINAS-Sep-20171.pdf> [Consultado: mayo 9, 2022].

Malbrán, C. (2019). Colistín Drop Test (Método de la gota) [Documento en línea]. Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Disponible: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp->

content/uploads/2019/06/Protocolo-COLISTIN-DROP-TEST.pdf  
[Consultado: mayo 9, 2022].

Manobanda, C. y Jaramillo, K. (2023). *Acinetobacter baumannii* complex resistente a los carbapenémicos una revisión en Latinoamérica. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 3 (479)  
<https://doi.org/10.56294/saludcyt2023479>.

Martínez, A. (2019). Mecanismo de resistencia a antibióticos de microorganismos patógenos de prioridad 1. [Versión completa en línea]. Trabajo final de grado no publicado, Universidad Complutense, Madrid. Disponible:  
<http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ALEJANDRO%20MARTIN%20DAZA.pdf> [Consultado: abril 2, 2022].

Mataraci, E., Yilmaz, M. y Özbek, B. (2018). In vitro activities of ceftazidime/avibactam alone or in combination with antibiotics against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 17, 137-141.  
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.12.004>

Matsuoka, N., Vargas, M., Ymaña, B., Soza, G. y Pons J. (2020). Resistencia a colistina en cepas de *Klebsiella pneumoniae* multidrogorresistente del período 2015-2018 en un instituto materno perinatal de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 37(4), 716- 20. [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342020000400716&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342020000400716&script=sci_arttext)

NG Biotech. (s.f.). NG-Test MCR-1. *Test rápido para la detección de la resistencia a la Colistina en colonia bacteriana desde cultivo* [Inserto]. Francia: Autor. [https://ngbiotech.com/amr-doc/Instructions\\_for\\_use-NG-Test-MCR-1\\_v220721.pdf](https://ngbiotech.com/amr-doc/Instructions_for_use-NG-Test-MCR-1_v220721.pdf)

Oliveira D., Torres L. y Colmenares J. (2020). Evaluación de la susceptibilidad a colistín y meropenem en *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas – KPC. *Boletín Venezolano de Infectología*. 31 (1).  
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1123250/04-oliveira-d-37-41.pdf>

- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017). Lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos. [Documento en línea]. Disponible: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> [Consulta: marzo 12, 2022].
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). Resistencia a los antimicrobianos. [Documento en línea]. Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Consulta: marzo 12, 2022].
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021). Resistencia a los antimicrobianos. [Documento en línea]. Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Consulta: noviembre 02, 2023].
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2021). Resistencia a los antimicrobianos. [Documento en línea]. Disponible: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos> [Consulta: noviembre 10, 2023].
- Pasteran, F., Danze, D., Menocal, A., Cabrera, C., Castillo, I., Albornoz, E., *et al.* (2020). Simple Phenotypic Tests To Improve Accuracy in Screening Chromosomal and Plasmid-Mediated Colistin Resistance in Gram-Negative Bacilli. *Journal of Clinical Microbiology*, 59 (1). 10.1128/JCM.01701-20
- Pasteran, F., Cedano, J., Baez, M., Albornoz, E., Rapoport, M., Osteria, J., *et al.* (2021). A New Twist: The Combination of Sulbactam/Avibactam Enhances Sulbactam Activity against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) Isolates. *Antibiotics*, 10 (5). 10.3390/antibiotics10050577.
- Rangel, L. y Zambrano, L. (2022). *Caracterización fenotípica del mecanismo de resistencia a colistina en bacterias gram negativas multiresistentes, en el Edo. Aragua de diciembre 2021- febrero 2022*. Trabajo de grano no publicado para optar al título de Licenciados en Bioanálisis, Universidad de Carabobo, Maracay.

- Rodríguez, A., Castro, N., Harvey, O y Machado, Y. (2022). Aislamiento de *Acinetobacter spp.* procedentes de infecciones asociadas a la Asistencia Sanitaria. La Habana – CUBA. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 8(1).  
<https://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/599/340>
- Rodríguez, C., Brune, A., Nastro, M., Vay, C. y Famiglietti, A. (2020). In vitro synergistic activity of the sulbactam/avibactam combination against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of medical microbiology*, 16, 7. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001211>
- Rodríguez, R., Bustillo, D., Caicedo, D., Cadena, D y Castellanos, C. (2016). *Acinetobacter baumannii*: patógeno multiresistente emergente. *Medicas UIS*, 29(2), 113-135.  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-03192016000200011](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192016000200011)
- Salazar, E., De La Cruz, H., Grisales, A., González, D., Guzmán, M. y Lastram, L. (2017). Especies de *Acinetobacter* identificadas en el Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, Venezuela. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 37(1), 4-9.  
[http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562017000100003](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562017000100003)
- Simner, P., Bergman, Y., Trejo, M., Roberts, A., Marayan, R., Tekle, T., *et al.* (2019). Two-Site Evaluation of the Colistin Broth Disk Elution Test To Determine Colistin In Vitro Activity against Gram-Negative Bacilli. *Journal of Clinical Microbiology*, 52 (2). <https://doi.org/10.1128/jcm.01163-18>
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M. y Monnet, D. (2018). Discovery, research, and the development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotics-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318-327.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Tamma, P., Aitken, S., A Bonomo, R., Mathers, A., Duin, D. y Clancy, C. (2022). Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales,

Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*,  
and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clinical Infectious  
Diseases*, 74 (2089–2114). <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1013>

Trebosc, V., Gartenmann, S., Tötzl, M., Lucchini, V., Schellhorn, B., Pieren, M., *et al.* (2019). Dissecting Colistin Resistance Mechanisms in Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. *American Society for Microbiology*, 10(4). <https://doi.org/10.1128/mBio.01083-19>

Urrutia, J., Rueda, A., Rojas, C., Silva, M. y Méndez, Y. (2016). Eficacia de la colistina en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones severas por *Acinetobacter baumannii* XDR en cuidados intensivos. *Universidad Medica*, 57(2), 215-25. <http://dx.doi.org/1011144/Javeriana.umed57-2>. Ectp

Vilarroig, C. (2021). Evolución de la resistencia de la bacteria *Acinetobacter baumannii* al antibiótico colistina en la población de la ciudad de Valencia. Un enfoque desde los modelos basados en agentes [Versión completa en línea]. Trabajo Fin de Master no publicado, Universidad Politécnica de Valencia, España. Disponible: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/172775/Andreu%20-%20Evolucion%20de%20la%20resistencia%20de%20la%20bacteria%20Acinetobacter%20baumannii%20al%20antibiotico%20colist....pdf?squence=1> [Consultado: marzo 9, 2022].

World Bank Group. (2017). Final Report: drug-resistant infections. A threat to our economic future. Washington, DC: World Bank. [Documento en línea]. Disponible: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf> [Consultado: marzo 9, 2022].

Yanqui, E., Pérez, J y Huaranga, J. (2020). Colistina en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* extensivamente resistentes (XDR) en un hospital de tercer nivel. *Revista de la Asociación Colombiana de Infectología*, 24 (4). <https://doi.org/10.22354/in.v24i4.876>