



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Actividad antibacteriana sinérgica de la asociación de
colistina y tigeciclina frente a *Acinetobacter baumannii*:
una revisión sistemática**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Química Farmacéutica

AUTORES

Sherly Charlene BENITES RIVERA

Katherine Sofía ESTUPIÑAN GONZÁLES

ASESOR

María Elena SALAZAR SALVATIERRA

Lima, Perú

2022



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Benites S, Estupiñan K. Actividad antibacteriana sinérgica de la asociación de colistina y tigeciclina frente a *Acinetobacter baumannii*: una revisión sistemática [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2022.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	Sherly Charlene Benites Rivera
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	76836569
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-8711-5369
Datos de autor 2	
Nombres y apellidos	Katherine Sofia Estupiñan Gonzáles.
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	71888790
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-9592-0720
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	María Elena Salazar Salvatierra
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	08675623
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-5661-4752
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Mirtha Roque Alcarraz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08644654
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	María Rosario Carreño Quispe

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09085262
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Carlos Arturo Castañeda Altamirano.
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09873222
Miembro del jurado 3	
Nombres y apellidos	Julio Reynaldo Ruiz Quiroz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07760326
Datos de investigación	
Línea de investigación	Microbiología
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad Farmacia y Bioquímica País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Calle: Jr. Puno 1063 Latitud: -12.054824633809975 Longitud: -77.02355063264397
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Marzo 2020- Octubre 2021
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05 Biología celular, Microbiología https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.01



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA SINÉRGICA DE LA ASOCIACIÓN DE COLISTINA Y TIGECICLINA FRENTE A *Acinetobacter baumannii*: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Que presentan las Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**SHERLY CHARLENE BENITES RIVERA Y
KATHERINE SOFIA ESTUPIÑAN GONZÁLES**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

APROBADO CON MENCIÓN HONROSA (DIECIOCHO)

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

JURADO EXAMINADOR Y CALIFICADOR (R.D. N.º 000012-2022-D-FFB/UNMSM)

- Dra. Mirtha Roque Alcarraz
- Q.F. María Rosario Carreño Quispe
- Mg. Carlos Arturo Castañeda Altamirano
- Mg. Julio Reynaldo Ruiz Quiroz

Lima, 21 de abril de 2022.


Dra. Mirtha Roque Alcarraz
Presidenta

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

DEDICATORIA

A Dios, por darme tranquilidad después de cada dificultad que he afrontado y por hacerme ver que no importa que tan oscuro se vea el camino siempre habrá una luz al final del túnel.

A mis abuelitas que desde el cielo siempre me han cuidado.

A mis padres por inculcarme valores que me han hecho la persona de bien que soy ahora, por siempre alentarme a no rendirme, a ser perseverante y luchar por mis metas.

A mi hermana Kiara que ha sido mi compañera de toda una vida y por quien quiero ser un ejemplo a seguir y que no importa que tan difícil se torne la vida yo siempre estaré para ella.

A mis mejores amigos que me sacaban sonrisas en mis días de mayor preocupación y me alentaban a seguir adelante

A mi estimada Doctora María Elena Salazar que siempre nos tuvo paciencia, gracias a ella se hizo posible realizar y culminar este trabajo.

Estupiñan Gonzales, Katherine Sofia

A mi familia por todo el apoyo brindado a lo largo de estos años. Nada de esto sería posible sin ustedes.

Benites Rivera, Sherly Charlene

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por no dejar que las dificultades nos impidan lograr nuestra meta, por darnos fortaleza, perseverancia para realizar nuestras metas.

A nuestras familias, que diariamente nos alentaron a no desistir, por darnos tranquilidad en días difíciles y por todo el cariño que nos han dado en toda nuestra vida y ser nuestros motivos para ser mejor cada día.

A nuestra querida Dra. María Elena Salazar Salvatierra, por su gran profesionalismo, comprensión, gran motivación, consejos y experiencia que sin ellos no se hubiera logrado la elaboración de esta tesis. Por habernos dado su confianza al aceptar ser nuestra asesora en este trabajo.

Benites Rivera, Sherly Charlene
Estupiñan Gonzales, Katherine Sofía

INDICE DE CONTENIDO

INDICE DE CONTENIDO	5
INDICE DE TABLAS	8
INDICE DE ANEXOS	9
ABREVIATURAS	10
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
I. INTRODUCCIÓN	13
I.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
I.2 OBJETIVOS	15
I.2.1 Objetivo general	15
I.2.2 Objetivos específicos	15
I.3 IMPORTANCIA Y ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN	16
I.4 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	17
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	18
II.1 MARCO TEÓRICO	18
II.1.1. Género <i>Acinetobacter</i>	18
II.1.2. <i>Acinetobacter baumannii</i>	19
II.1.3. Epidemiología	19
II.1.4. Factores de virulencia	22
II.1.5 Mecanismos de resistencia de <i>A. baumannii</i>	26
II.1.6 Importancia clínica	32
II.1.7 Sinergismo y terapia combinada	33
II.2 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO	37
II.2.1 Internacionales	37
II.2.2. Nacionales	41
II.3 BASES TEÓRICAS	42
II.3.3. Métodos	43
II.3.3.1. Microdilución	43
II.3.3.2. Tablero de ajedrez	44
II.3.3.3. Time killer	45
II.3.3.4. E-Test	46
II.3.4. Cepas MDR y XDR	46
II.3.5 Revisión sistemática	47
II.4 GLOSARIO	49
III. HIPOTESIS Y VARIABLES	50
III.1 Hipótesis	50
III.2 Variables	50

III.3 Operacionalización de variables	50
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	46
IV.1 Área de estudio	46
IV.2. Diseño de investigación	46
IV.3 Población y muestra	46
IV.3.1 Población	46
IV.3.2. Muestra	46
IV.4 Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información.	47
IV.4.1 Instrumentos de recolección de datos	47
IV.4.1.1 Ficha de recolección de datos (Anexo 2)	47
IV.4.2 Recolección datos	47
IV.4.3 Criterios de selección	48
IV.4.3.1 Criterios de inclusión	48
IV.4.3.2 Criterios de exclusión	48
IV.5 Procedimiento de recolección	48
IV.6 Análisis de datos	49
V. RESULTADOS	50
V.I Presentación y análisis de los resultados	50
V.I.1 Origen de los estudios utilizados	50
V.I.2 Periodo de investigación	52
V.I.3 Métodos empleados	53
V.I.4 Origen de las cepas	53
V.I.5 Perfil de resistencia de cepas	56
V.I.6 Comparación de metodologías para la combinación de colistina y tigeciclina	58
V.I.7 Efecto sinérgico Colistina – Tigeciclina	61
VI. DISCUSION	62
VIII. RECOMENDACIONES	67
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
X. ANEXOS	81

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química Colistina	¡Error! Marcador no definido.
Figura 2. Métodos utilizados para evaluar sinergismo	43
Figura 3. Esquema de selección de artículos científicos.	¡Error! Marcador no definido.
Figura 4. Diagrama estadístico circular de los 19 estudios evaluados según el año de publicación.	50
Figura 5. Diagrama estadístico barra de 19 estudios agrupados según el país de publicación de cada artículo.	51
Figura 6. Diagrama estadístico de barras sobre los 19 estudios evaluados según el año de publicación	52
Figura 7. Diagrama estadístico Barra agrupada de una muestra de 19 estudios según el método utilizado en cada artículo.	53
Figura 8. Diagrama estadístico Barra agrupada de la procedencia de las cepas tomadas por cada estudio	55
Figura 9. Diagrama estadístico circular del perfil de resistencia de antibióticos de las cepas evaluadas de <i>Acinetobacter baumannii</i>	57
Figura 10. Diagrama estadístico circular de los resultados obtenidos en el método Time killer	¡Error! Marcador no definido.
Figura 11. Diagrama estadístico circular de los resultados obtenidos en el método Tablero de ajedrez	¡Error! Marcador no definido.
Figura 12. Diagrama estadístico circular de los resultados obtenidos en el método E- test.	60

Figura 13. Diagrama estadístico circular de los resultados obtenidos en la evaluación de sinergismo de colistina y tigeciclina

61

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de variables.	50
Tabla 2. Procedencia de las cepas tomadas por cada estudio.	54
Tabla 3. Perfil de susceptibilidad frente a antibióticos.	56
Tabla 4. Comparación de métodos empleados en los artículos evaluados.	58

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist of items(27) to include when reporting a systematic review	81
Anexo 2. Ficha de recolección de datos	83
Anexo 3. Matriz de artículos revisados	84

ABREVIATURAS

ABC:	Transportadores de membrana dependientes de ATP que proviene del inglés ATP-binding cassette.
ATP:	Adenosín trifosfato.
BLEEs:	Betalactamasas de espectro extendido.
CIM:	Concentración inhibidora mínima.
CRAB:	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos que en inglés es Carbapenems resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> .
ESKAPE:	Siglas para las siguientes bacterias: <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Enterobacter spp.</i>
E-TEST:	Prueba Épsilon.
LBA:	Lavado bronco alveolar.
LCR:	Líquido Cefalorraquídeo.
LPS:	Lipopolisacárido.
MATE:	Proteínas de extrusión a múltiples antibacterianos y elementos tóxicos.
MDR:	Multidrogorresistente.
OmpA:	Proteínas de la membrana externa A.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OXA:	Oxacilinas.
PBP:	Proteína fijadora para penicilina.
RND:	Resistance nodulation division.
UCI:	Unidad de cuidados intensivos.
XDR:	Extremadamente resistente.

RESUMEN

En el actual estudio se dispuso como objetivo primordial evaluar la actividad antibacteriana sinérgica de la asociación de Colistina y Tigeciclina ante cepas de *Acinetobacter baumannii* en publicaciones de estudios experimentales *in vitro*.

Para la revisión sistemática se realizó la búsqueda de estudios experimentales en las bases de datos Pubmed, LILACS, SciELO, ScienceDirect, ProQuest y EBSCO, publicados durante 2010-2020 relacionados al uso de Colistina y Tigeciclina frente a cepas de *Acinetobacter baumannii*, obteniendo inicialmente 48 estudios experimentales, finalmente se tuvo como muestra 19 estudios experimentales, que cumplían con todos los criterios de inclusión.

La metodología más empleada para determinar la sinergia fue el método del tablero de ajedrez, siendo utilizado en 13 de los 19 estudios evaluados.

Obteniendo como resultado de la revisión que 48% de los artículos evaluados tenían como resultado actividad antibacteriana sinérgica positiva para la asociación de Colistina y Tigeciclina frente a cepas de *Acinetobacter baumannii*.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, colistina, tigeciclina, sinergismo antibacteriano.

ABSTRACT

In the current study, the primary objective was to evaluate the synergistic antibacterial activity of the association of Colistin and Tigecycline against strains of *Acinetobacter baumannii* in publications of experimental in vitro studies.

For the systematic review, a search was made for experimental studies in the Pubmed, LILACS, SciELO, ScienceDirect, ProQuest and EBSCO databases, published during 2010-2020 related to the use of Colistin and Tigecycline against *Acinetobacter baumannii* strains, initially obtaining 48 experimental studies, finally 19 experimental studies were taken as a sample, which met all the inclusion criteria.

The most used methodology to determine synergy was the chessboard method, being used in 13 of the 19 studies evaluated.

Obtaining as a result of the review that 48% of the articles evaluated had as a result positive synergistic antibacterial activity for the association of Colistin and Tigecycline against *Acinetobacter baumannii* strains.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, colistin, tigecycline, antibacterial synergism.

I. INTRODUCCIÓN

I.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a los antibióticos es actualmente una de las mayores amenazas para la salud a nivel mundial, siendo los antibióticos a los que hay resistencia una de las principales herramientas para el control y tratamiento de las infecciones bacterianas¹.

El aumento de bacterias resistentes a antibióticos en hospitales se ha visto asociado al uso inapropiado de los mismos y al uso frecuente de antibióticos de amplio espectro².

Acinetobacter baumannii se encuentra entre los principales microorganismos multirresistentes, declarado como patógeno oportunista por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, por encontrarse frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos por haber adquirido resistencia a un gran número de antibióticos³.

En el Perú, en la última década, *Acinetobacter baumannii* se convirtió en un patógeno de gran importancia clínica a causa del aumento de su prevalencia en nosocomios, y por los mecanismos de resistencia que presenta⁴.

La facultad que posee esta bacteria para generar infecciones es causada por la habilidad de propagarse velozmente en el ambiente hospitalario por su aparente capacidad para sobrevivir en superficies artificiales durante un período de tiempo prolongado, debido a su capacidad para formar biopelículas y desarrollar diversos mecanismos de resistencia característicos del género *Acinetobacter* hacia los agentes antimicrobianos⁵.

Actualmente, la terapia farmacológica de elección en infecciones causadas por cepas de *Acinetobacter baumannii* son el imipenem y meropenem, ya que han evidenciado mayor actividad antibacteriana en comparación con otros antimicrobianos⁶. Aun así, en los últimos tiempo se ha elevado significativamente

la resistencia a carbapenemes dentro de las especies del género *Acinetobacter*, lo que constituye una señal para la aparición de multirresistencia, lo que plantea un desafío importante debido a que las opciones de tratamiento de segunda línea actualmente no son conocidas ni definidas⁷.

Esta situación obligó a buscar nuevas alternativas de tratamiento con el objetivo de revertir el fenómeno de resistencia, ya que hasta ahora no se ha establecido un tratamiento efectivo frente a la variabilidad de cepas de *Acinetobacter baumannii* y sus mecanismos de resistencia⁸, por lo anteriormente mencionado, muchas instituciones de salud han considerado como terapia empírica el empleo de una polimixina junto a tigeciclina, o a un carbapenem o amikacina, siendo esta alternativa una problemática en la actualidad por los pocos estudios realizados que evalúen la eficacia y toxicidad como consecuencia de la asociación de dichos fármacos.

En el Perú, los hospitales no tienen establecido un tratamiento específico para infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*, en las unidades de cuidados intensivos, área donde se reportan con mayor frecuencia infecciones causadas por esta bacteria, se suelen utilizar diversos antibióticos, siendo la primera opción terapéutica el uso de meropenem por un periodo mínimo de 5 días, en caso de no tener resultados favorables, se continuaba con un tratamiento de tigeciclina/colistina por un periodo de 7 días.

Esta investigación tuvo por finalidad evaluar mediante una revisión sistemática el sinergismo de la asociación de colistina y tigeciclina frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* y para brindar un fundamento científico a la asociación de antibióticos utilizados dentro de los hospitales del país como tratamiento empírico, lo cual favorece tanto al paciente como a los hospitales en los cuales se usan dichos antibióticos.

I.2 OBJETIVOS

I.2.1 Objetivo general

Evaluar la actividad antibacteriana sinérgica de la asociación de Colistina y Tigeciclina frente a *Acinetobacter baumannii* reportados en estudios experimentales *in vitro*.

I.2.2 Objetivos específicos

1. Valorar el sinergismo antibacteriano de la asociación de Colistina y Tigeciclina frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* mediante la revisión sistemática de literatura.
2. Definir posibles alternativas terapéuticas para infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*.

I.3 IMPORTANCIA Y ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN

En el 2017, la OMS publicó una lista de “patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos”, es decir todas aquellas bacterias que necesitan nuevos antibióticos para su tratamiento, esta lista incluye 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana, consta de tres categorías, según prioridad⁹.

Prioridad media:

Streptococcus pneumoniae (sin sensibilidad a la penicilina)⁹.

Haemophilus influenzae (resistente a la ampicilina)⁹.

Shigella spp. (resistente a las fluoroquinolonas)⁹.

Prioridad superior:

Enterococcus faecium con resistencia a vancomicina⁹.

Staphylococcus aureus con resistencia a meticilina y vancomicina⁹.

Helicobacter pylori con resistencia a claritromicina⁹.

Campylobacter spp. con resistencia a fluoroquinolonas⁹.

Salmonellae con resistencia a fluoroquinolonas⁹.

Neisseria gonorrhoeae con resistencia a cefalosporina y a fluoroquinolonas⁹.

Prioridad crítica:

Acinetobacter baumannii (resistente a los carbapenémicos)⁹.

Pseudomonas aeruginosa (resistente a los carbapenémicos)⁹.

Enterobacteriaceae (resistentes a los carbapenémicos)⁹.

En el grupo de prioridad crítica se encontró a *Acinetobacter baumannii*, también perteneciente al grupo ESKAPE, acrónimo usado para agrupar a las siguientes bacterias: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp, dichos patógenos son altamente virulentos y resistentes a múltiples antibióticos, causantes de las principales infecciones nosocomiales¹⁰.

Por ello en el presente trabajo de investigación se evaluaron antibióticos de amplio espectro tales como colistina y tigeciclina, que aparentemente aún se ha evidenciado sensibilidad¹¹.

De lo expuesto, se consideró de gran importancia el poder brindar un fundamento científico a la asociación de antibióticos utilizados dentro de los hospitales como terapia empírica para infecciones causadas por cepas de *Acinetobacter baumannii*.

Estos resultados tuvieron por finalidad aportar a la toma de decisiones con respecto a la administración de los antibióticos a nivel hospitalario.

I.4 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Se tuvieron pocos estudios científicos que evalúen únicamente el sinergismo de la asociación de colistina y tigeciclina frente a cepas de *Acinetobacter baumannii*, más del 50% de los estudios revisados estudiaban la combinación de 2 o más antibacterianos, pero no estudiaban la combinación de colistina y tigeciclina.

En los estudios revisados se evidenció que la combinación de tigeciclina y colistina no era considerada como un posible tratamiento de infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*.

Esto se debió a que la mayoría de estudios evaluaba la combinación de 2 o 3 antibióticos siendo los más comunes colistina y tigeciclina en combinación con otros antibióticos tales como meropenem, imipenem, rifampicina, minociclina y vancomicina por haber presentado mayor eficacia en el tratamiento de infecciones severas pero no evaluaba la combinación entre colistina y tigeciclina, sin embargo en la última década, estas combinaciones de antibióticos no han sido eficaces para cepas de *A. baumannii* resistentes a una gran variedad de antibióticos, razón por la cual se estuvo buscando nuevas opciones terapéuticas y combinaciones de antibióticos, como colistina y tigeciclina en asociación con daptomicina o doripenem.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1 MARCO TEÓRICO

II.1.1. Género *Acinetobacter*

En 1911 Beijerinck, un microbiólogo holandés, por primera vez aisló del suelo el microorganismo *Acinetobacter*, usando como nutriente para el medio acetato de calcio, fue llamado inicialmente *Micrococcus calco-aceticus*. Luego de 43 años Brisou y Prevot propusieron el género *Acinetobacter* (proviene de la palabra griega “akinetos”, cuyo significado es no móvil) con el fin de diferenciarlos del género móvil llamado *Achromobacter*¹².

En 1968, tras la publicación del estudio Bauman, donde se realizó un riguroso estudio de organismo llegando a la conclusión que dichos microorganismos pertenecían a un solo género siendo por esta razón que no podía subclasificarse en otras especies, por lo que el género *Acinetobacter* fue aceptado. En el año 1971 se aceptó oficialmente, por el subcomité de taxonomía de *Morexella*, el género *Acinetobacter* en base a los resultados del estudio de Bauman presentado años atrás¹³.

Hay 19 biotipos definidos de *A. baumannii* según como utiliza las 6 fuentes de carbono (citraconato, levulinato, L-fenilalanina, L-fenilacetato, 4-hidroxibenzoato y L-tartrato), de estos 19 biotipos, los biotipos 1, 2, 6, 9 se pueden encontrar a nivel hospitalario¹⁴.

Los grupos 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 y 13 tienen rasgos bioquímicos parecidos, pero *A. baumannii* se diferencia por crecer a 44° C, recientemente la genoespecie 13 ha presentado esta característica. Por esto Gerner-Smidt propusieron que los grupos 1, 2, 3 y 13 podrían ser llamados complejos y que el radiotipo sería un buen método para diferenciar las genoespecies¹⁵.

En la actualidad existen 72 especies dentro del género *Acinetobacter* de ellas 57 fueron demarcadas por hibridación ADN-ADN¹⁶.

De estas especies las vinculadas con enfermedades en seres humanos son: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter iwoffii* que son genoespecie 1 y 2, 3, 13, 4, 5, 8, *Acinetobacter johnsonii* y *Acinetobacter ursingii*¹⁷.

II.1.2. *Acinetobacter baumannii*

Es un cocobacilo gramnegativo, que tiene estas características: no posee movilidad, es catalasa positiva, oxidasa negativa, no fermentador y aerobio estricto. Sus colonias se evidencian luego de la incubación a 33 a 35° C y a 37° C en un lapso de 24 horas, tales colonias son viscosas, forma convexa, de color blanco grisáceo, también pueden soportar temperaturas de hasta 44° C¹⁸.

Es considerado un patógeno oportunista que afecta con mayor porcentaje a pacientes en estado crítico. Considerado con anterioridad como benigno, actualmente se considera un riesgo mundial en el área de salud por su facilidad para generar fenotipos de resistencia a múltiples fármacos¹⁸. *A. baumannii* es el responsable de enfermedades bacterianas a nivel de la dermis, torrente sanguíneo, vías urinarias y otros tejidos blandos¹⁹.

II.1.3. Epidemiología

Gran número de las especies que conforman el género *Acinetobacter* han sido halladas en muestras clínicas, no todas las especies encontradas han sido clínicamente relevantes pero la mayoría de ellas han tenido cierto significado como patógenos humanos²⁶.

El genotipo de la especie *A. baumannii* que han sido halladas en un mayor número de veces en muestras clínicas humanas son sp3 y sp13TU¹³.

De dos investigaciones europeas, *Acinetobacter iwoffii* fue el tipo de bacteria que se encontró con mayor frecuencia en epidermis de pacientes sanos y siendo el 29 y 58% el porcentaje de personas que eran portadoras para especies como *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter radiorresistens*¹³. Los porcentajes de personas portadores de *Acinetobacter* (incluyendo gen sp. 13TU) en estas investigaciones se encuentra entre 0,5% y 3%, y para el gen sp.3 el porcentaje fue 2 y 6%. Los pacientes portadores de *A. baumannii* en heces y pacientes que no estaban hospitalizadas en el Reino Unido y Países Bajos el porcentaje fue de 0,9%. Las especies repetidamente encontradas en las muestras fecales de los Países Bajos eran *A. johnsonii* (17,5%) y gen sp. 11 (4%). *A. baumannii* fue encontrado en los piojos de personas indigentes y se dio una propuesta de que estos microorganismos eran los que provocaron que estos pacientes sufran de enfermedades bacterianas transitorias.

En una investigación en Hong Kong, los porcentajes de portadores de *A. baumannii*, con el gen sp 3 fue del 4% y gen sp 13TU del 14%. Así, el porcentaje de portadores de gen sp3 y gen sp 13TU en esta investigación fue evidentemente superior que en otros estudios realizados en Europa. Estos resultados indican que, en Europa, los porcentajes de colonización por *A. baumannii* en la comunidad son relativamente bajas²⁶.

En el caso del continente africano en Marruecos para el año 2012 se desató una epidemia de *A. baumannii* en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, debido a esto, se realizó un estudio donde se hallaron cepas de *A. baumannii* multidrogorresistente que provocaron el fallecimiento de tres de los diez bebés infectados en esa sala de UCI, este estudio mencionó lo preocupante que se está volviendo esta cepa por su aparición y diseminación rápida en el área hospitalaria y lo primordial es evitar que se propaguen las bacterias multirresistentes en los establecimientos de salud, demostrando así que *A.baumannii* se está convirtiendo en una amenaza mundial²⁷.

Con la data mencionada anteriormente los estudios poblacionales de *A. baumannii* donde se compara cepas epidémicas de diversos hospitales, deja a flote la probabilidad de la transmisión intrahospitalaria de este microorganismo, un ejemplo de esta posibilidad se observó cuando hubo un brote en Países Bajos donde fueron afectados ocho hospitales de los cuales en cinco se encontraron cepas de *A. baumannii*, otras regiones donde también se evidencia la diseminación intrahospitalaria de cepas de *A. baumannii* son: República Checa, Portugal, Reino Unido y Estados Unidos²⁷.

Comparando los porcentajes de cepas gram negativas resistentes, para *A. baumannii*, la tasa porcentual es mucho mayor en Sudamérica que en Europa y Estados Unidos, siendo reflejado en la investigación realizada por el Programa de Vigilancia SENTRY, el cual consistía en comparar los porcentajes de los bacilos gram negativos resistentes en Brasil, Argentina y Chile, dando como resultado que la resistencia de *A. baumannii* a imipenem aumento de 6.4% a 12,6 % en 2008 en los tres países, pero para el 2010 los porcentajes fueron 71,4 %, 84,9 % y 50,0 % en Brasil, Argentina y Chile, respectivamente²⁸.

Otro estudio realizado en Colombia arrojó un aumento del porcentaje de resistencia a carbapenémicos por parte de *A. baumannii* de 38% en el 2005 a 41% en 2008 y a 45.4 % en el 2009, dando así inicio a la relevancia clínica que tendría esta bacteria años más tarde^{29,30}.

En 2013 en Cali, se evidenció en una muestra extraída de secreción abdominal, el primer caso confirmado por biología molecular de *A. baumannii* productor de metalo- β -lactamasa³¹.

Para el caso de resistencia a quinolonas, se reportó por primera vez en Montería, Colombia la mutación del gen *gyrA* en aislamientos de *A. baumannii* resistentes a quinolonas, pero no se encontraron los genes *parC* y *adeB*³¹.

En 2013 en Medellín un grupo de investigación llamado GERMEN (Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín) estudio los perfiles de sensibilidad bacteriana en veinticinco hospitales más nueve laboratorios de donde los resultados fueron una sensibilidad de 56,2 % a meropenem y 60,9 % a imipenem en muestras de pacientes de unidades de cuidados intensivos, y 73,9 % a meropenem y 72,4 % a imipenem en muestras de diferentes servicios de hospitalización a unidades de cuidados intensivos³³.

Tomando como referencia todo lo investigado, se evidencia la influencia de los factores de virulencia sumados a mecanismos de resistencia que se han desarrollado con el paso de estas décadas para volverse resistente a los tratamientos terapéuticos convencionales.

II.1.4. Factores de virulencia

A. Formación de biopelículas

Las biopelículas se encuentran confinadas en la matriz celular y son producidas por casi todas las bacterias¹⁸.

Estas biopelículas son esenciales en la interacción de *A. baumannii* con su hospedero, ya que al infectar la piel o tejidos blandos se forman biopelículas en la herida y en los apósitos oclusivos. La presencia de biopelículas en *A. baumannii* también le permite adherirse por más tiempo a superficies abióticas como los equipos médicos y a materiales de acero inoxidable¹⁸.

La fabricación de biopelículas está asociada con la Proteína Asociada a Biopelículas (BAP) y con el ensamblaje de pili. Las cepas de *A. baumannii* codifican y producen su propio sistema de pilis denominado *Csu pili*, este sistema es elemental para la formación y mantenimiento de las biopelículas en las áreas abióticas, pero no para las bióticas. Con el pasar del tiempo el locus *csu* ya no se ha encontrado en algunos aislados de *A. baumannii* lo que indicaría que los pilis no son tan determinantes para la formación y mantenimientos de biopelículas en todas las cepas de *A. baumannii*. Respecto a la proteína BAP es quien le permite a dicha bacteria adherirse a las células epiteliales y la formación de biopelículas maduras¹⁸.

Otro factor que sería responsable de formación de biopelículas en *A. baumannii* es la fabricación de poli-beta-(1-6)-N-acetil glucosamina (PNAG) aunque aún no ha sido estudiado tanto como los otros factores mencionados anteriormente¹⁸.

B. Sistema de obtención de metales

El sistema de absorción de ciertos metales como el hierro, manganeso y zinc son esenciales para todo ser vivo, en los humanos se ha creado un mecanismo llamado inmunidad nutricional que permite absorber estos metales, de igual manera bacterias como *A.baumannii* necesitan de estos metales para su supervivencia y patogenicidad, por eso cuando invaden el cuerpo humano y como los niveles de metales son bajos absorben por completo estos metales de su hospedero por medio de moléculas quelantes de hierro con alta afinidad llamadas sideróforos cetecol-hidroxiato y acinetobactina ambos presentes en *A.baumannii*. Según el pH del medio extracelular la acinetobactina puede cambiar a dos formas (oxazolina o isooxazolidinona) lo que deja unirse al hierro en medios ácidos que se da cuando hay infecciones agudas, convirtiéndola así en un factor elemental para la virulencia^{18,19}.

El Zinc que es otro metal esencial para la supervivencia de todos los dominios, su captura en los humanos se da por el mecanismo de secuestro de zinc incluyendo la producción de la proteína quelante de zinc llamada calprotectina, esta proteína se produce con mayor número cuando hay infecciones por *A. baumannii*. Frente a la inmunidad por parte de la calprotectina, *A. baumannii* desarrollo un sistema de adquisición de zinc de alta afinidad llamado ZnuABC que es regulado por Zur (regulador de absorción de zinc)^{20,21}.

Ambos mecanismos desarrollados por *A. baumannii* recientemente han sido vinculados con la virulencia y metabolismo de esta bacteria, debido también a la alteración en el metabolismo de la urea por la deficiencia de manganeso, que intervienen en la composición de la urea y al haber un déficit de este elemento en el cuerpo del hospedero por haber sido absorbido por completo por acción de *A. baumannii*, causa una acumulación metabólica de urea causándole al hospedero severos daños^{18,19}.

C. Lipooligosacárido (LOS)

Los lipopolisacáridos son una característica única en bacterias Gram negativas, este compuesto está formado por un núcleo de hidratos de carbono, la fracción de lípido A, y un antígeno O, en el caso de *A. baumannii* al no contar con el antígeno O, su LPS se llama lipooligosacárido (LOS). En todas las bacterias gram negativas el LPS o LOS es lo más esencial para la estructura y viabilidad de la bacteria¹⁹.

D. Fosfolipasa D y C:

Son enzimas que inducen la ruptura de los fosfolípidos. Se dice que aportan a la patogénesis y lisis de las células del ser humano infectado².

Actualmente hay tres tipos de fosfolipasas: fosfolipasa A (PLA), la fosfolipasa C (PLC) y la fosfolipasa D (PLD)¹⁸.

En *A. baumannii* se han identificado fosfolipasa C y D, la fosfolipasa D es de relevancia por presentar resistencia en el ser humano por separación de las células de los tejidos y patogénesis, y la fosfolipasa C genera un aumento de la toxicidad por la inactivación del gen A1S_0043 que se encarga de moderar el efecto citotóxico de *A. baumannii*, al ser este inactivado provoca la muerte de las células del tejido epitelial del hospedero^{18,19}.

E. Proteína de membrana externa (OmpA):

La proteína OmpA es una porina presente abundantemente en la membrana externa. En *A. baumannii* la proteína OmpA es un factor de virulencia, esta le permite adherirse con facilidad a las células del tejido epitelial del huésped, atacando a la mitocondria provocando finalmente la apoptosis de esta célula^{2,19}. Esta proteína provoca que *A. baumannii* pueda adherirse al factor H del suero de su hospedero evitando así el sistema de complemento^{2,19}.

La alteración del gen *ompA* altera las concentraciones mínimas inhibitorias de algunos antibióticos como cloranfenicol, aztreonam y ácido nalidíxico, por ende, OmpA participa en la expulsión de antibióticos del espacio periplasmático a través de la membrana externa y se une a la membrana interna^{2,19}.

También el hallazgo de OmpA en *A. baumannii* le facilita su motilidad a la superficie y su fabricación de biopelículas, otorgándole una mayor oportunidad de sobrevivir interior y exterior del ser humano^{2,19}.

F. Vesículas de membrana externa (OMV):

Están formadas por LPS, proteínas periplásmicas, fosfolípidos y ADN o ARN. Son producidas por la membrana externa de bacterias gram negativas y su rol es permitir el transporte de los factores de virulencia de la bacteria hacia las células del huésped, permitiendo que los patógenos entren en contacto con el huésped sin que sea necesario un contacto cercano. Otra función de OMV es el transporte horizontal del material genético y el poder protegerse a la respuesta del sistema inmune ^{2,19}.

En *A. baumannii* sus OMV al tener contacto con las células del paciente infectado por medio de balsas lipídicas producen citotoxicidad; también son partícipes en la resistencia a carbapenémicos por la transferencia del gen carbapenemasa OXA-24. Después de la elaboración de varios estudios e informes donde se reconoce la virulencia de las vesículas en *A. baumannii*, plantean a las OMV como posibles vacunas acelulares para un control en infecciones por *A. baumannii* ^{2,19}.

Todos estos factores han sido un punto importante en el aumento de resistencia de *Acinetobacter baumannii*, pero no solo los factores de virulencia han sido los responsables de esta resistencia sino también los mecanismos de resistencia los cuales serán mencionados en breve.

II.1.5 Mecanismos de resistencia de *A. baumannii*

II.1.5.1 Resistencia a β -lactámicos

En *Acinetobacter baumannii* resaltan cuatro mecanismos por los cuales es resistente a β -lactámicos.

I. Hidrólisis mediante β -lactamasas

El mecanismo más predominante en *A. baumannii* en cuanto a resistencia a β -lactámicos se refiere a la desintegración enzimática por β -lactamasas.

Según la homología de secuencia, las β -lactamasas se ordenan en clases moleculares, A, B, C y D. Las cuatro clases de β -lactamasas se identificaron en *A. baumannii*

a) β -lactamasas de clase A

Los de este grupo se caracterizan por ser dependientes de serina y ser inhibidas por el clavulanato, además la clase A está conformada por las β -lactamasas que son de un gran espectro con resistencia a penicilinas y cefalosporinas (TEM-1, TEM-2 y la carbenicilinas CARB-5), β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (VEB-1, PER-1, TEM-92 y CTX-M-2) y las de tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa)^{17,21,34}.

En *A. baumannii* se han encontrado β -lactamasas como SHV, TEM, GES, SCO, CTX M, CRAB, KPC, PER y VEB las cuales TEM-1, CARB-4 y SCO-1, son β -lactamasas de espectro estrecho, mientras que otras enzimas como PER-1, TEM-92, CARB-10, SHV-5, PER-2, CTX-M-2, CTX-M-15, VEB-1, GES-14 y PER-7 son BLEE^{17,19,21,34}.

En la actualidad el tipo KPC no solo se encuentra en *Klebsiella pneumoniae* o en enterobacterias como *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*, sino en bacilos gram negativos no fermentadores como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*^{17,19,21,34}.

b) β -lactamasas de clase B

La clase B no son dependientes de serina, este grupo es metalo- β lactamasas, que su fuente principal de vida es zinc u otro metal pesado para poder catalizar. Por contar con un amplio espectro de sustratos, la clase B es capaz de catalizar la hidrólisis de casi todos los antibióticos β -lactámicos por lo que no se logra la inhibición por tazobactam ni ácido clavulánico y también pueden hidrolizar a los carbapenémicos, aunque se ha visto que son sensibles a la inhibición por agentes quelantes como EDTA. En *A. baumannii* se han encontrado cinco de los seis grupos que conforman la clase B (IMP, VIM, SIM, SPM y NDM). Gran parte de estas enzimas se hallaron en integrones lo que le permite que sean fáciles de transferir^{9,17,19,34}.

c) β -lactamasas de clase C

Esta clase de β -lactamasas tienen resistencia para cefalosporinas y combinaciones de inhibidores de β -lactamasas, pero no son inhibidas por cefepime y por ácido clavulánico^{17,19,21, 34}.

En varios aislados de *A. baumannii* se halló en sus cromosomas el gen ampC siendo este el mecanismo que le otorga una resistencia con mayor frecuencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación^{19,34}.

La presencia de este gen se ve incrementada por presentarse un elemento de inserción (Insertion Sequence, IS) que son pequeños fragmentos de DNA móviles con la habilidad de alterar diferentes áreas del genoma. En *A. baumannii* la presencia del IS conocido actúa provocando una expresión exagerada de esta β -lactamasa^{9,34}.

d) β -lactamasas de clase D

Llamadas oxacilinasas (OXA) por hidrolizar isoxazolilpenicilina oxacilina mucho más rápido que la bencilpenicilina. Hay un número mayor a 400 tipos de OXA de las cuales muchas tienen actividad carbapenemasa^{19,21}.

El mecanismo de acción en *A. baumannii* referente a la clase D es la hidrólisis de carbapenémicos encontrando en sus OXAs como OXA-24, OXA-23, OXA-51

y OXA-58, y las tres últimas se asocian con el elemento de inserción ISAb1 que aumenta su expresión. Estas enzimas se pueden codificar a través plásmidos con excepción de OXA-51 que se codifica en el cromosoma bacteriano y con frecuencia usada como marcador de especie^{9,21,34}.

Recientemente la OXA 51 y OXA 58 se encontraron en otras enterobacterias demostrando la habilidad de diseminación a bacterias de otro género^{9,34}.

II. Bombas de eflujo

Estas bombas son formaciones proteicas que pueden secretar tanto del citoplasma como del periplasma de la bacteria compuestos tóxicos como: metabolitos, antibióticos, solventes orgánicos. Su fuente de energía puede ser tanto ATP como el mecanismo contra transporte iónico³⁵.

Se clasifican en seis superfamilias los cuales pueden ser calificados por la similitud en el aminoácido de estructura, fuente de energía, cantidad de elementos, cantidad de regiones transmembrana y su tipo de sustrato. Para el caso de *A. baumannii* se encontró los seis tipos de superfamilias: Adenosine triphosphate-Binding Cassette (ABC), Multidrug And Toxic compound Extrusion (MATE), Small Multidrug Resistance (SMR), Major Facilitator Superfamily (MFS), Resistance Nodulation Division (RND) y Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux (PACE), esta última recientemente encontrada en *A. baumannii*, de los seis tipos la más importante son las del grupo RND que dan la capacidad de resistencia a β -lactámicos³⁴.

Familia RND: su estructura está compuesta por una proteína transportadora localizada en la membrana interna, otra proteína periplasmática o de fusión de membrana y otra proteína de membrana externa o porina. Esta familia se resalta por su amplia variedad de sustratos que le permite ser resistente a muchos antibióticos con estructuras diferentes, siendo llamados por esta razón como sistemas multidrogas inespecíficos³⁴.

En *A. baumannii* el AdeABC, que pertenece al grupo RND, es la bomba característica de *A. baumannii*, siendo la mutación de esta la razón de la resistencia a kanamicina, eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol, gentamicina, cefotaxima y tigeciclina. El AdeIJK fue el segundo sistema RND encontrado en *A. baumannii*, el cual permite eliminar β -lactámicos, favoreciendo a su resistencia intrínseca³⁴.

III. Alteraciones de la permeabilidad

Estas alteraciones son dadas por porinas, que son proteínas, las cuales forman canales en la membrana externa de gram negativas. Tiene como función transportar monosacáridos, disacáridos, nucleósidos y aminoácidos del medio externo al espacio periplásmico a través de los canales de porinas³², usando el mismo sistema de transporte se da la entrega de los medicamentos a las proteínas de destino, para su acción antibiótica. Se ve que en *A. baumannii*, estos canales de porinas se han vuelto más pequeños evitando el ingreso de antibióticos, esto se evidencia para los carbapenémicos³⁶.

IV. Alteración en las funciones diana o celulares debido a mutaciones

Las variaciones en la unión de la membrana, las modificaciones en las dianas bacterianas y las mutaciones en las enzimas topoisomerasas, *gyrA* y *parC* dan como resultado resistencia a quinolonas. Por ende, se da una presión en la selectividad de la utilidad de los antimicrobianos de amplio espectro para combatir infecciones por *A. baumannii* ya que en esta bacteria se ha encontrado mutaciones en las enzimas topoisomerasas, *gyrA* y *parC*, lo que la vuelve resistente a esta agrupación de fármacos³⁴.

V. Modificación en las proteínas de unión a la penicilina (PBPs)

Son proteínas fundamentales para la formación de la pared celular, las cuales actúan como dianas de las β -lactamasas durante la proliferación celular, dichas enzimas impiden el crecimiento y división celular, provocando la no formación de la pared celular llegando finalmente a la lisis de la bacteria. La resistencia a β -lactámicos, se da por modificación de las PBPs evitando el enlace con el antibiótico por el cambio en el número de PBPs (ya sea disminuyendo o aumentando) o generando una nueva PBPs. Esta resistencia se aplica para los betalactámicos, pero en el caso de *A. baumannii* la información actual aún es reducida³⁴.

Se han encontrado una gran cantidad de PBPs en *A. baumannii*, esto le permite a esta bacteria generar resistencia para los carbapenémicos de bajo nivel. En algunos estudios que estudiaron *A. baumannii* con resistencia a carbapenémicos con muchos mecanismos responsables de esta resistencia observaron una cantidad disminuida de determinadas proteínas PBP en esta bacteria³⁴.

II.1.5.2 Resistencia a aminoglucósidos

Los aminoglucósidos actúan mediante la unión al ARN 16 de la subunidad del ribosómica 30S. Se conocen tres mecanismos de resistencia hacia estos, los cuales son: alteración del sitio de acción ribosomal, reducción de la captura y modificación enzimática del antimicrobiano, este último es el más estudiado en *A. baumannii*. Se sabe de tres enzimas modificadores existentes en cepas de *A. baumannii* aminoglucósido acetiltransferasas (AAC), aminoglucósido fosfotransferasas (APH) y adenililtransferasas de aminoglucósido (ANT)^{2,37}.

Recientemente se descubrió en cepas de *A. baumannii* procedentes de Japón, y Estados Unidos que contienen ArmA en su genes, el cual es producido por la metilación del ARN 16S ribosomal metiltransferasa, el cual sería el gen responsable de codificar las enzimas modificadoras, lo que le proporciona un gran nivel de resistencia para aminoglucósidos como: gentamicina, tobramicina y amikacina^{2,37}.

En Corea, un estudio logró demostrar la presencia de genes resistentes a aminoglucósidos en 61/75 aislamientos de *A. baumannii* recolectados de dos hospitales, entre los genes encontrados fue el gen ArmA^{2,37}.

II.1.5.3 Resistencia a quinolonas

En el caso de quinolonas la resistencia en cepas de *A. baumannii* se da por mutaciones del ADN girasa y topoisomerasa IV, las cuales interfieren con el enlace de las quinolonas a sus dianas. La ADN girasa tiene dos subunidades que son los genes gyr A y gyr B, topoisomerasa IV tiene una composición similar solo que sus genes son parC y parE. La resistencia en *Acinetobacter sp.* se da por alteraciones en los genes gyr A y par C154^{2,37}.

Otro mecanismo de resistencia es el exceso de expresión de bombas de eflujo, pero este solo causa una resistencia moderada a quinolonas^{2,37}.

II.1.5.4 Resistencia a tetraciclinas y glicilciclinas

Para tetraciclinas **la resistencia se da por las bombas de eflujo tet(A) y tet(B)**, o protección ribosomal tet (M) y tet (O). En *A. baumannii* se ha observado tet(A) y tet(B) lo cual los hace resistente a tetraciclinas. Además, estos antibacterianos son susceptibles a las bombas de eflujo plurifármacos, como la bomba AdeABC que expulsa a las tetraciclinas y a tigeciclina^{2,37}.

En la última década se encontró en los aislados clínicos de *A. baumannii* algunas cepas resistentes a tigeciclina. En una investigación elaborada por Hornsey se relacionaron los niveles altos de CMI de tigeciclina por la elevada expresión de AdeABC³⁷.

II.1.5.5 Resistencia a las Polimixinas

Durante muchos años la gran crecida de resistencia a los antibióticos por bacterias gram negativas ha dejado sin tratamientos efectivos al área clínica. Lo que llevó a plantearse usar en el tratamiento farmacológico a la colistina, que es una polimixina E. Esta polimixina tiene como mecanismo de acción su interacción con el lípido A del lipopolisacárido (LPS), la alteración de este lípido genera una resistencia adquirida a la polimixina. Dicha modificación en *A. baumannii* se da por la integración de un residuo llamado fosfoetanolamina a la forma hepta-

acilada del lípido A, eliminando las cargas negativas y reduciendo la unión del LPS por las polimixinas, también se genera resistencia a colistina por la eliminación completa de LPS inicial^{2,20,37}.

Observando los factores de virulencia y los mecanismos de resistencia de *Acinetobacter baumannii* podemos entender el interés del ámbito sanitario y su preocupación por encontrar nuevos tratamientos para las curar las infecciones causadas por esta bacteria que desde el 2017 está en la lista de “patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos” publicada por la OMS.

II.1.6 Importancia clínica

Gran parte de especies pertenecientes al género *Acinetobacter* se pueden encontrar en el ambiente y hasta en la microbiota normal de la dermis del ser humano. Sin embargo, *A. baumannii* no es un microorganismo ubicuo y no se ubica comúnmente en el medio ambiente, y menos en la microbiota normal de la dermis en la comunidad. Muy al contraste, esta bacteria invade y produce infecciones a personas hospitalizadas que se encuentran en un estado grave o debilitados por enfermedades propias del paciente, convirtiéndose en una bacteria encontrada comúnmente en áreas de UCI y unidades de quemados²², convirtiéndose así , en una de las bacterias más habituales en ser el origen de muchas infecciones intrahospitalarias por su habilidad de adherencia y persistencia en superficies de equipos biomédicos, equipos electrónicos, cortinas e incluso en los móviles del personal de salud, siendo esto por su gran resistencia a desinfectantes de nivel bajo o intermedio²³.

La creciente resistencia a los antibióticos de las especies de *Acinetobacter* tanto en entornos naturales como hospitalarios es en un problema grave en todo el mundo²⁴, en especial la especie *A. baumannii* que es considerado como un patógeno humano de “alerta roja”, generando alarma entre los profesionales de salud, por su amplio espectro de resistencia a los antibióticos. Este fenómeno de patógenos resistentes a múltiples fármacos (MDR) es cada vez más un motivo de grave preocupación con respecto a las infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad.

La OMS anunció que *A. baumannii* se convirtió en uno de los organismos más graves que forman parte de ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*) que se caracterizan por evadir fácilmente los efectos terapéuticos de los antibacterianos¹⁹. Por esta razón se ha estado considerando el efecto sinérgico al combinar dos o más antibióticos como una nueva terapéutica para tratar las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*.

II.1.7 Sinergismo y terapia combinada

La utilidad de esta terapia en combinación o terapia sinérgica como posible solución farmacológica para tratamiento de microorganismos gram negativos multirresistentes y panresistentes, se convirtió de gran interés en la última década. Este método tiene como fin combinar dos o más fármacos a los que el microorganismo no tenga susceptibilidad en exámenes de laboratorio. Otro fin de esta terapia es evitar la presencia de resistencia, en caso uno de los fármacos empleados en la terapia no sea susceptible *in vitro*^{2,38}.

Los pocos estudios clínicos monitoreados no han permitido evaluar qué tan importante puede ser el uso de la terapia sinérgica en el tratamiento de *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente y panresistente. Los datos que se tienen actualmente solo son de una cantidad de casos, estudios en animales o estudios *in vitro*, los cuales obtuvieron diferentes resultados siendo usadas las mismas combinaciones de fármacos^{2,37,38}.

En el año 2010 en un estudio se evaluó neumonía causada por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente en ratones, donde se usó la combinación de rifampicina - imipenem, tobramicina o colistina, que para ese tiempo tenían el mayor porcentaje de casos tratados exitosamente. Posteriormente en un estudio que dio como conclusión que la combinación de rifampicina e imipenem usado en el tratamiento farmacológico de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos tenía una elevada tasa de fallo terapéuticos evidenciada en sus resultados donde se vio una resistencia de 70% a rifampicina en pacientes que se trató con esta terapia sinérgica^{2,36}.

Con esta contrariedad como antecedente, actualmente el emplear terapia sinérgica aún sigue siendo un tema debatible.

Viendo la diversidad de resultados, el uso de terapia sinérgica *in vivo* es aún controversial en el área clínica. El resultado de esta terapia sinérgica se compara con el porcentaje de curación con la monoterapia de colistina, con eso se determina un mayor éxito en el tratamiento o no, pero debido a la variedad de antibióticos usados en los tratamientos de sinergia imposibilita obtener conclusiones definidas sobre esta nueva terapia farmacológica^{37,38}.

Las combinaciones con mayor eficacia para infecciones severas han sido: tigeciclina o colistina/rifampicina/tobramicina o amikacina, si se compara una acción en monoterapia. Otras combinaciones usadas recientemente han sido colistina y tigeciclina o minociclina, siendo actualmente la terapia de elección^{2,36}.

Tomando esto como referencia, la terapia sinérgica incluye a la colistina como componente principal, sin embargo se encontraron cepas de *A.baumannii* resistentes a colistina, ante esto se planteó el uso en combinación de colistina y un glucopéptido, aunque los glucopéptidos no pueden atravesar la membrana externa de las bacterias gram negativas y son vistos como ineficaces para este tipo de bacterias, *A.baumannii* debido a la alteración de su membrana externa, puede permitir que los glucopéptidos logren su objetivo^{2,37}.

La sinergia de daptomicina más colistina se propuso también como una posible terapia por los resultados dados en un estudio realizado en un hospital griego, en donde siete de las diez muestras recolectadas de *A. baumannii* que eran sensibles a colistina tenían sinergia con daptomicina³⁹.

Un resultado similar se vio en otro estudio donde se evaluó la acción sinérgica de la colistina y daptomicina obteniendo del total de cepas del estudio 53,3% que evidenciaban sinergismo, siendo este resultado favorable con respecto a la terapia combinada frente a cepas de *A. baumannii*⁴⁰.

Actualmente se conoce que cepas multirresistentes de *A. baumannii* poseen muchos mecanismos de resistencia a los antibióticos generando consecuencias más graves para los pacientes infectados por esta bacteria aumentando aún más la tasa de fallecidos en hospitales a causa de neumonía y un tratamiento antibacteriano no adecuado. Esto es un gran reto tanto para los pacientes como para todo el grupo de salud, ya que aún no se ha determinado un tratamiento específico contra *A. baumannii* multirresistente por carencia de estudios. Según los estudios que se tienen actualmente, proponen la terapia sinérgica como un prometedor tratamiento, teniendo como posibles esquemas de terapia combinada a: imipenem, colistina/meropenem, colistina/rifampicina, colistina/tigeciclina, colistina/sulbactam, colistina/teicoplanina y colistina/imipenem.

El éxito de la terapia se plantea a partir de las combinaciones de colistina con otro antibacterianos o el de tigeciclina con otros antibacterianos, centrando su atención en la efectividad de combinar los dos antibacterianos bases (colistina y tigeciclina)^{36,37,38}.

II.1. 7.1. Colistina

Este fármaco es un polipéptido cíclico, el cual pertenece al grupo de las polimixinas, las cuales, tienen habilidades tensoactivas permitiéndole modificar la permeabilidad de la pared celular de las bacterias gramnegativas⁴¹.

A) Grupo farmacológico

De acuerdo a Aguayo, las polimixinas son lipopéptidos cíclicos, que se caracterizan por tener una cadena peptídica que se encuentra unida a un ácido graso, la molécula principal del grupo es el complejo de las polimixinas, un decapeptido unido a una cadena de ácidos grasos⁴².

En su estructura también podemos encontrar residuos de ácido alfa-gamma-di-amino-butírico, esto hace el pH de 7,4 convirtiendo a la molécula en una policatiónica (Figura 1).

Adicionalmente, la presencia de la cadena lateral de ácidos grasos y los sustituyentes en posiciones 6 y 7 son los responsables de la hidrofobicidad de la molécula.⁴² Esta combinación de grupos hidrofílicos e hidrofóbico hacen de las polimixinas moléculas anfipáticas, propiedad fisicoquímica que es esencial para el mecanismo de acción de este antimicrobiano⁴³.

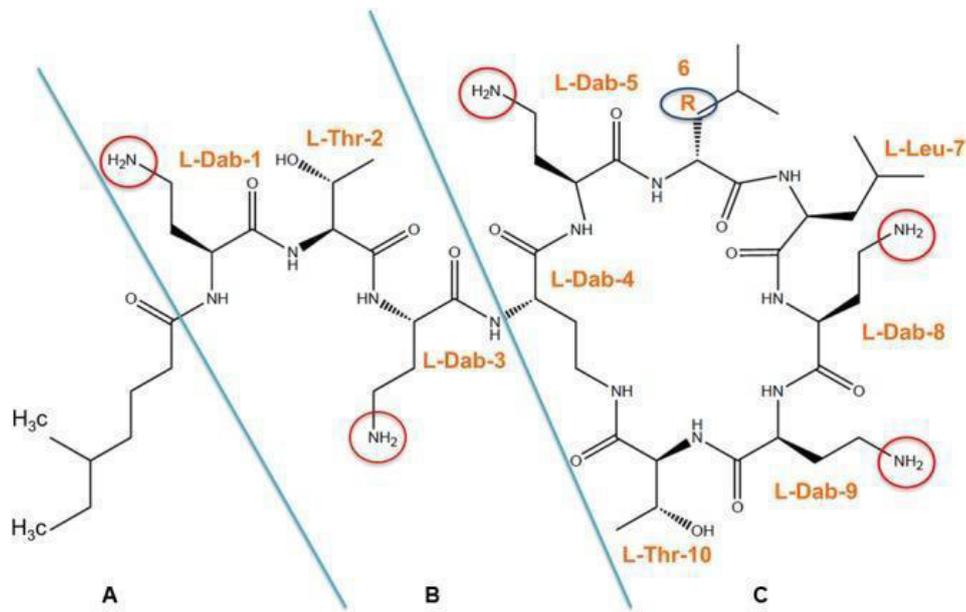


Fig.1 Estructura química Colistina

B) Mecanismo de acción

Las polimixinas producen la muerte celular debido a la atracción electrostática que ejerce la carga positiva de los grupos amino y los aniones fosfato y carboxilato que componen la capa de lipopolisacáridos⁴⁴.

La interacción producida tanto en los ácidos grasos y las regiones hidrofóbicas de la colistina con el extremo hidrofóbico de la capa de LPS provoca modificaciones en la estructura de la pared celular, las cuales provocan que pierdan su contenido, permitiendo el ingreso del fármaco, lo que produce la muerte de la bacteria⁴⁴.

II.1. 7.2. Tigeciclina

Tigeciclina es el derivado 9-*t*-butilglicilamido de minociclina. Por ser una glicilciclina posee un espectro amplio de actividad dentro de los cuales incluye bacterias atípicas tales como cepas de *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina, *S. aureus* resistentes a meticilina y *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina; bacilos gramnegativos: enterobacterias incluyendo aislados de *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* productores de BLEE, bacilos no fermentadores: aislados de *Acinetobacter baumannii* y aislados de *Stenotrophomonas maltophilia*⁴⁵.

A) Grupo farmacológico

La tigeciclina es el primer miembro de una clase nueva de antibióticos, las glicilciclinas. El cual corresponde a un derivado semisintético de la minociclina⁴⁵.

B) Mecanismo de acción

La tigeciclina es bacteriostática frente a la mayoría de las cepas susceptibles. Realiza su acción adiriéndose a la subunidad 30s del ribosoma bacteriano, bloqueando así el ingreso del aminoacil RNAt en el interior del lugar A del ribosoma, lo que inhibe el anabolismo de proteínas bacterianas⁴⁶.

El radical de tigeciclina evita la captación del fármaco por casi todas las proteínas de las bombas de flujo que alteran a los compuestos de su mismo grupo, las cuales son relacionadas a la hiperexpresión de un gen regulador⁴⁷.

Este mecanismo de acción permite que tigeciclina no presente resistencia cruzada con otros fármacos que son mayormente utilizados en las infecciones nosocomiales para grampositivos (vancomicina, daptomicina y linezolid) y gramnegativos (betalactámicos y aminoglucósidos)⁴⁸.

II.2 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

II.2.1 Internacionales

En el estudio realizado en España por García y colaboradores en el 2011 durante su experiencia en el uso tigeciclina como tratamiento de bacterias

multidrogoresistentes en el área de cuidados intensivos del Hospital General de Ciudad Real, 44 pacientes tenían infecciones por *Acinetobacter baumannii* (81,4%), *Klebsiella pneumoniae* (4,7%) y *Enterococcus faecalis* (4,7%). Se usaron como patrones de evaluación: respuesta clínica positiva y se obtuvo mejoría parcial, total de signos y síntomas de infección, negativa al no mostrar mejoría o deterioro clínico, e incierta cuando no hubo datos para su determinación y también los resultados de los antibiogramas. Dando como resultado de este estudio que las cepas de *Acinetobacter baumannii* 83,8% resultaron resistentes a carbapenemes y 74,4% para ampicilina/sulbactam y los fármacos con menor resistencia fueron amikacina (9,3%), colistina (7,6%), y tigeciclina (4,2%), resaltando finalmente que en ningún caso se dio la aparición de resistencia a Tigeciclina⁴⁹.

En el estudio realizado por Herrera y colaboradores en el año 2011 en Argentina, se evaluó la sensibilidad de *Acinetobacter baumannii* a la colistina mediante la comparación de dos métodos (predifusión y de concentración inhibitoria mínima). Se estudiaron 75 aislamientos de los cuales todos los aislamientos resultaron sensibles. Se evaluó la existencia de colonias heterorresistentes a colistina donde resultaron 14 aislamientos heterorresistentes y sus CIM aumentaron en más de 8 veces. Con estas colonias seleccionadas se repitió el ensayo de predifusión y se observó un marcado descenso en el diámetro de los halos de inhibición, concluyendo que el método de predifusión no es un buen método para determinar la sensibilidad a la colistina, ya que no presentó correlación con la concentración mínima inhibitoria⁵⁰.

En el estudio realizado en Chile por Herrera y colaboradores en el año 2013, donde se evaluó la actividad *in vitro* del uso en conjunto de colistina con otros antibióticos, siendo la muestra estudiada 44 cepas de *Acinetobacter baumannii* con resistencia a carbapenems y 48 cepas *Klebsiella pneumoniae* elaboradoras de β -lactamasas de espectro extendido en ciertos centros hospitalarios del país de Chile, donde se obtuvo la CIM de colistina, tigeciclinaampicilina

/sulbactam,rifampicina, vancomicina e imipenem por medio de la técnica de microdilución y posteriormente se usó la técnica de tablero de ajedrez para evaluar el sinergismo de colistina con cada uno de los diferentes antibióticos. Los resultados positivos a sinergismo fueron para la terapia sinérgica de colistina con carbapenems, rifampicina, vancomicina y ampicilina/sulbactam, pero para la combinación de tigeciclina y colistina los resultados fueron no determinados⁵¹.

En China Ni y colaboradores en el año 2013 evaluaron el efecto *in vitro* de la Tigeciclina con la colistina y sulbactam en *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente, dicho estudio fue realizado en 70 cepas obtenidas de un hospital de Beijing, se utilizó el método de microdilución para obtener el CMI de cada fármaco y el método de tablero de ajedrez para determinar el nivel de sinergismo entre fármacos, obteniendo como resultado que la combinación tigeciclina / colistina muestra actividad sinérgica parcial y sinérgica en 24,3% de la aislados mientras que los resultados de tigeciclina / sulbactam la combinación pareció ser mejor, con 64,3% de los aislamientos evaluados².

Para Chávez y colaboradores en el año 2015 en Colombia se evaluó patrones de resistencia a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* en la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Universitaria Rafael Uribe de Cali, se tomó como muestra 52 cepas aisladas y usando el método de difusión en disco para determinar la prueba de sensibilidad a antibióticos, como resultado se obtuvo que 26 de los aislamientos resultaron multirresistentes a fármacos, pero mostraron sensibilidad a tigeciclina y sulperazona (sulbactam sódico - cefoperazona sódica) y que los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* presentaron minimas diferencias concluyendo fenotípicas y es posible que se observe alguna de las β -lactamasas tipo OXA como patrón de resistencia¹.

En el estudio realizado en México por Aguirre y colaboradores en el año 2016 menciona que es necesaria una terapia sinérgica cuando las infecciones son dadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos optando como posibles terapias sinérgicas el uso de polimixinas (colistina), tigeciclina y sulbactam que son los agentes más utilizados en este tipo de infecciones⁵³.

En el estudio realizado por Cheah y sus colaboradores en el año 2016 en Estados Unidos se evaluó la diferencia de efectividad entre de polimixina B y colistina frente *Acinetobacter baumannii*, se observó la farmacocinética, la muerte bacteriana observada, la regeneración y la resistencia frente a ambos fármacos dando como resultado que la colistina, al ser un profármaco a diferencia de la polimixina B, la liberación gradual y el aumento de la concentración de colistina a las 48 h de la administración es favorable para combatir infecciones por *Acinetobacter baumannii* dando a notar muerte bacteriana notablemente reducida. Mientras que el resultado obtenido a la terapia con polimixina B debido a su rápido alcance de concentraciones óptimas fue un punto crítico y desfavorable para la destrucción bacteriana⁵⁴.

En el estudio prospectivo observacional de Melissa Barrantes Gonzales para evaluar el uso de tigeciclina (como monoterapia) en 524 pacientes en un hospital de Barcelona- España en el año 2017, se valoró la efectividad de este medicamento en el tratamiento intrahospitalario de diferentes bacterias, entre las cuales se encontraba *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente, para este grupo de pacientes infectados por esta bacteria se les administró una dosis más alta de tigeciclina obteniendo como resultado un mayor fracaso terapéutico con dicho tratamiento, debido a un aumento de resistencia a tigeciclina⁵⁵.

II.2.2. Nacionales

En Perú , el estudio que realizó Castillo y colaboradores en el año 2019 buscaron obtener un perfil de resistencia de *Acinetobacter baumannii* en cepas aisladas de pacientes de los Hospitales: Guillermo Almenara, Cayetano Heredia, Edgardo Rebagliati Martins, Daniel Alcides Carrión, y Alberto Sabogal Sologuren, donde la muestra a estudiar fueron 112 cepas, su metodología fue basada en la susceptibilidad antimicrobiana la cual fue estudiada a través de la concentración inhibitoria mínima (CIM) y los que no fueron susceptibles a meropenem y/o imipenem se evaluaron por el método de PCR multiplex para la detección de carbapenemasas para cada clase (A,B,D: blaOXA-23-like, blaOXA-24-like y blaOXA-58-lik), obteniéndose como resultado que *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente y productor de OXA-23 fue encontrado en cuatro de los cinco hospitales evaluados en Lima durante el tiempo del estudio⁸.

II.3 BASES TEÓRICAS

II.3.1. *Acinetobacter baumannii*

Cocobacilo aerobio gramnegativo, patógeno oportunista que puede colonizar una variedad de sitios anatómicos en individuos generalmente inmunodeprimidos que conducen a una variedad de complicaciones clínicas potencialmente mortales. Es conocido por su persistencia ambiental, sobreviviendo hasta 5 meses en superficies inanimadas⁵⁷.

Además, *A. baumannii* posee una citotoxina en forma de una proteína de la membrana externa llamada Omp38, que induce apoptosis en células epiteliales localizándose en las mitocondrias e iniciando la liberación de citocromo c y factor inductor de apoptosis⁵⁸.

II.3.2. Terapia combinada

La terapia combinada se utiliza principalmente como terapéutica para pacientes con infecciones graves iniciadas por patógenos resistentes a antibióticos⁵⁹.

Las combinaciones de antibióticos se utilizan para proporcionar un mayor espectro de actividad, para retrasar o evitar la aparición de microorganismos resistentes⁵⁹.

Los resultados de la terapia combinada de dos antimicrobianos pueden ser los siguientes:

- a) **Sinergismo:** interacción de 2 antibióticos que usados en conjunto su efecto es significativamente mayor que la suma del efecto de cada antibacteriano por separado⁵⁹.
- b) **Antagonismo:** interacción de 2 antibióticos usados en conjunto su efecto es significativamente menor que la suma de los efectos de cada antibacteriano por separado⁵⁹.
- c) **Indiferencia:** La interacción de los 2 antibióticos no tiene un efecto diferente del efecto del antibiótico más eficaz en solitario⁵⁹.
- d) **Adición:** La interacción de los 2 antibióticos es aproximadamente la suma de las actividades de los dos antimicrobianos por separado⁵⁹.

II.3.3. Métodos

Existen diversos métodos para evaluar el sinergismo de la asociación de antibióticos, entre los más utilizados tenemos los siguientes: microdilución, tablero de ajedrez, timer killer y e-test (Figura 2).

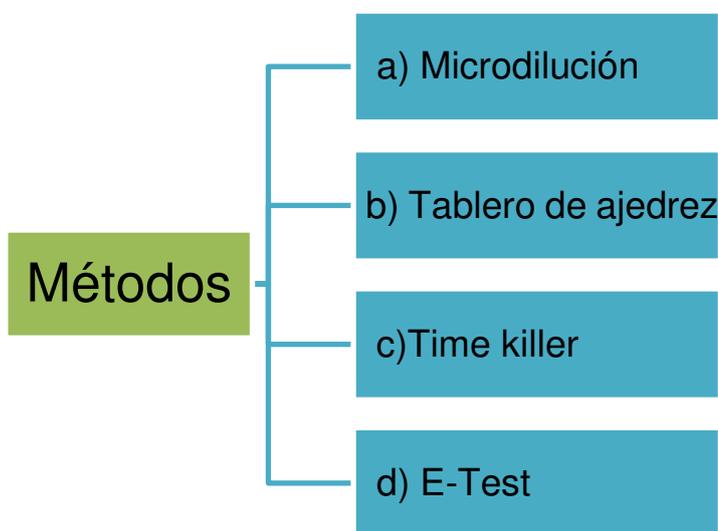


Figura 2. Métodos utilizados para evaluar sinergismo

II.3.3.1. Microdilución

Es una metodología cuantitativa que da como resultado la concentración mínima inhibitoria de una cepa bacteriana que quiera ser aislada para una evaluación.

Tiene como beneficios los siguientes: una capacidad mayor para estudiar la sensibilidad de más de dos antibacterianos en paralelo, el empleo de placas microtitulación que ya están elaboradas comercialmente y una mayor velocidad en la obtención de los resultados con métodos automatizados. Tiene como limitantes: alto costo, el no poder adaptar los antibacterianos al usar kits preparados comercialmente, el poco número de concentraciones de los antibacterianos a estudiar debido a la dimensión de las placas, la concentración mínima inhibitoria exacta puede ubicarse no dentro del rango analizado (se informa como superior a X $\mu\text{g/ml}$ y no como una concentración definida) ⁶⁰.

II.3.3.2. Tablero de ajedrez

Es una de las metodologías más empleadas para evaluar la actividad sinérgica, ya que su elaboración es sencilla de realizar y sus resultados no requieren cálculos matemáticos complicados. El nombre de esta técnica se basa en que los tubos o pocillos que se utilizan son quienes dan la forma del tablero (como el ajedrez) donde se encuentran muchas diluciones de los antimicrobianos en concentraciones superiores o inferiores a la CMI de cada uno de ellos frente al microorganismo a estudiar⁶¹.

Por esta metodología se obtiene el parámetro de Índice Inhibitorio Fraccionado (Σ FIC), para esto se debe conocer la concentración inhibitoria fraccional (FIC) de los antibacterianos de la combinación⁹⁰.

La FIC se obtiene de la siguiente manera:

$$FIC_A = \frac{\text{concentración antibiótico A en la asociación}}{CMI_A}$$

$$FIC_B = \frac{\text{concentración antibiótico B en la asociación}}{CMI_B}$$

Este índice resulta de Σ FIC = FIC_A + FIC_B

Según el valor que arroje este parámetro se decide qué efecto tuvo la combinación de antibióticos⁹⁰.

- Sinergia: FIC ≤ 0,5.
- Adición: 0,5 < FIC ≤ 1,0.
- Indiferencia: 1,0 < FIC ≤ 2,0.
- Antagonismo: FIC > 2,0.

II.3.3.3. Time killer

Llamada curva de muerte o fatalidad, es una metodología que permite determinar la eficiencia *in vitro* de varias concentraciones de un antibacteriano ante un microorganismo en un lapso de tiempo que es normalmente 24 horas. Es una técnica que permite la medición de la cinética de muerte bacteriana a través del conteo de colonias vivas después de exponerlas al antibacteriano en contraste al número de colonias del inóculo inicial.

Se usa comúnmente en la evaluación de acción de nuevos antibióticos permitiendo entender el porqué puede fallar un tratamiento en el que sea de gran importancia la acción bactericida, también permite exponer ciertos comportamientos de familias y/o poblaciones de bacterias como la tolerancia, la persistencia, y el efecto paradójico.

También se emplea en la determinación de cuánta actividad hay entre dos o más antibióticos combinados para así saber la efectividad de esta sinergia o por el contrario el efecto antagónico de la combinación en evaluación⁶¹.

La actividad bactericida, es definida como la disminución del inóculo inicial en $\geq 3\text{-log}_{10}$ en las UFC/ml ($\Delta \log 3$) en un determinado tiempo, es usado tanto para un solo antibiótico como el de una combinación⁹¹.

De acuerdo a los posibles comportamientos que tengan las combinaciones de antibacterianos frente al inóculo inicial, se puede tener los siguientes efectos⁹¹:

- **Sinergia:** reducción de $\geq 2 \log_{10}$ UFC/ml (disminución de ≥ 100 veces del número de UFC/ml) con la combinación de antibióticos en comparación con el antibiótico más activo.
- **Adición:** reducción de 1 a $< 2 \log_{10}$ UFC/ml con la combinación de antibióticos en comparación con el antibiótico más activo.
- **Indiferencia:** reducción o incremento de $1 \log_{10}$ UFC/ml (10 veces del número de UFC/ml) con la combinación de antibióticos en comparación con el antibiótico más activo

- **Antagonismo:** aumento de $\geq 2 \log_{10}$ UFC/ml (aumento de ≥ 100 veces del número de UFC/ml) con la combinación de antibióticos en comparación con el antibiótico más activo⁹¹.

II.3.3.4. E-Test

Este método se basa en una extensión de la técnica de difusión en disco, el cual nos permite determinar CMI. La técnica consiste en colocar la tira de E-Test sobre la superficie de la placa con el microorganismo ya inoculado en el agar, lo que produce que se difunda el antibiótico desde la base hasta el agar, formando una zona elipsoidal y simétrica, el CMI es el valor que se obtendrá observando el punto extremo de inhibición cuando se intersecciona con la tira ⁶¹.

II.3.4. Cepas MDR y XDR

Jiménez M en el 2019 en el consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes consideró como una cepa multidrogo resistente (MDR) aquella que presenta resistencia al menos a 3 de los 12 grupos de antibiótico y una cepa extremadamente resistente (XDR) la que presenta resistencia a 10 u 11 de los 12 grupos de antibióticos⁶².

II.3.5 Revisión sistemática

Una revisión sistémica es una investigación científica que tiene como base el análisis estudios primarios; dichos estudios están enfocados más en datos de pacientes, por eso es considerada una investigación secundaria, pero también podría considerarse una investigación original porque usa una metodología científica para resolver una pregunta planteada. Al momento de reunir la evidencia usa métodos explícitos logrando así que la minimización de sesgos^{93,94}.

Tipos de revisiones sistemáticas ^{93,94}.

- **Intervención:** permite evaluar una pregunta de efectividad en estudios experimental y cuasiexperimentales^{93,94}.
- **Método diagnóstico:** permite evaluar una pregunta de métodos diagnósticos en estudios de tipo corte transversal, casos y controles, cohortes.
- **Factores de riesgo:** permite resolver una pregunta de riesgo utilizando estudios observacionales analíticos y estudios experimentales.
- **Efectos adversos:** permite resolver preguntas sobre la frecuencia de aparición de efectos adversos y usa para esto estudios experimentales y observacionales.
- **Revisión de revisiones:** resume la evidencia basándose en otras revisiones sistemáticas.
- **En red:** permite la comparación de muchas intervenciones a través de diferentes estudios, ya sea de manera directa o indirecta^{93,94}.

Para una buena elaboración de una revisión sistemática es recomendable seguir las recomendaciones mencionadas en la guía PRISMA⁹⁵, el cual consta de 27 ítems como se puede observar en el anexo 1, esta guía que fue el resultado de la declaración PRISMA⁹⁵ en el año 2009 teniendo como etapas fundamentalmente las siguientes^{93,94}:

- Definir la pregunta de interés, criterios de inclusión y exclusión para la recolección de estudios.
- Determinar la fuente y selección de los estudios relevantes.
- Extracción de los estudios primarios.
- Presentar el análisis y resultados.
- Interpretación de resultados.

II.4 GLOSARIO

1. Colistina

Fármaco polipéptido cíclico, parte del grupo farmacológico de las polimixinas, las cuales poseen propiedades tensoactivas, dicha característica les permite alterar la permeabilidad de la pared celular de las bacterias gramnegativas⁴¹.

2. Tigeciclina

Derivado 9-*t*-butilglicilamido de minociclina, que posee un amplio espectro de actividad dentro de los cuales incluye bacterias atípicas; *S. aureus*, *Enterococcus* spp y *Streptococcus pneumoniae*, resistentes a meticilina, vancomicina y penicilina respectivamente; bacilos gramnegativos: *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* productores de BLEE, bacilos no fermentadores: *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*⁴⁵.

III.HIPOTESIS Y VARIABLES

III.1 Hipótesis

Existe actividad antibacteriana sinérgica en la asociación de Colistina y Tigeciclina frente a cepas de *Acinetobacter baumannii*

III.2 Variables

Variable independiente: Asociación de colistina y tigeciclina

Variable dependiente: Actividad antibacteriana

III.3 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADORES
Independiente Asociación de colistina y tigeciclina	Es la asociación de dos antibióticos con la finalidad de ejercer acción inhibitoria sobre algún microorganismo resistente	Es la asociación de colistina y tigeciclina con la finalidad de ejercer acción inhibitoria o muerte de <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente	Inhibición del crecimiento bacteriano	Inhibición del crecimiento bacteriano.
Dependiente: Actividad antibacteriana sinérgica	La actividad de la asociación de los dos antimicrobianos es significativamente mayor que las actividades individuales de los dos antimicrobianos	La actividad de la asociación colistina/tigeciclina es mayor que las actividades individuales de los antibióticos frente a <i>Aba</i> resistente.	Inhibición del crecimiento bacteriano	Inhibición del crecimiento bacteriano,

IV.MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1 Área de estudio

Este estudio fue realizado en Lima-Perú en el periodo de agosto 2020 a septiembre 2021.

IV.2. Diseño de investigación

El diseño del presente estudio es una revisión sistemática. Al ser una revisión sistemática se define como un estudio no experimental, observacional y retrospectivo.

- No experimental: Ya que no implica una intervención en las variables al ser una revisión sistemática.
- Observacional: Debido a que el objetivo es la observación, registro y recolección de información sin intervención en el fenómeno a evaluar.
- Retrospectivo: Debido a que se consideraron artículos científicos realizados en años anteriores al inicio del presente estudio.

IV.3 Población y muestra

IV.3.1 Población

Artículos científicos publicados durante los años 2010 – 2020 que contengan estudios experimentales *in vitro* del uso de colistina y tigeciclina frente a cepas de *Acinetobacter baumannii*.

IV.3.2. Muestra

19 artículos científicos.

IV.4 Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información.

IV.4.1 Instrumentos de recolección de datos

IV.4.1.1 Ficha de recolección de datos (Anexo 2)

Se realizó la recolección de los siguientes datos de cada artículo científico seleccionado:

1. Título
2. Autor(es)
3. Año de publicación
4. Lugar de publicación
5. Muestra
6. Origen de muestra(s)
7. Perfil de resistencia
8. Antibióticos utilizados
9. Métodos utilizados
10. Resultados

IV.4.2 Recolección datos

Se realizó la búsqueda de estudios experimentales en las bases de datos Pubmed, LILACS, SciELO, ScienceDirect, ProQuest y EBSCO publicados durante 2010-2020 relacionados al uso de Colistina y Tigeciclina frente a cepas de *Acinetobacter baumannii*.

Para la recolección y procesamiento de datos se utilizó la metodología Prisma 2020⁹².

Palabras claves de búsqueda:

- “*Acinetobacter baumannii* AND colistin AND tigecycline”
- “*Acinetobacter baumannii* multidrug resistance AND colistin AND tigecycline”
- “*Acinetobacter baumannii* AND colistin OR polymyxin”
- “*Acinetobacter baumannii* AND tigecycline OR glycolcyclines”

IV.4.3 Criterios de selección

IV.4.3.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- a. Estudios experimentales *in vitro* que involucren el uso combinado de colistina y tigeciclina.
- b. Estudios experimentales *in vitro* relacionados a *Acinetobacter baumannii*
- c. Estudios experimentales *in vitro* desarrollados en el periodo de los años 2010-2020.
- d. Estudios experimentales *in vitro* que indiquen la metodología para la determinación de sinergismo.

IV.4.3.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- a. Estudios experimentales *in vivo*.
- b. Estudios experimentales que no involucren el estudio de la combinación de colistina y tigeciclina.

IV.5 Procedimiento de recolección

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos LILACS, SciELO, ScienceDirect, ProQuest y EBSCO, de acuerdo a la metodología PRISMA recomendada para la elaboración de revisiones sistemáticas⁹².

En esta primera búsqueda se encontraron 48 artículos científicos relacionados al tema de investigación.

Durante el análisis de la literatura, se fueron descartando aquellos artículos que no cumplían con los criterios de inclusión, por lo que luego del primer filtro se descartaron 10 artículos científicos que tenían una antigüedad mayor al 2010.

De los 38 artículos restantes, en el segundo filtro se eliminaron 5 artículos científicos por ser investigaciones *in vivo*.

De los 33 artículos restantes, en el tercer filtro se descartaron 14 artículos científicos, ya que no evaluaban de manera conjunta a los antibióticos en evaluación (colistina y tigeciclina).

Obteniendo finalmente como muestra 19 artículos de investigación, los cuales sí cumplían con todos los criterios de inclusión (Anexo 3, Figura 3).

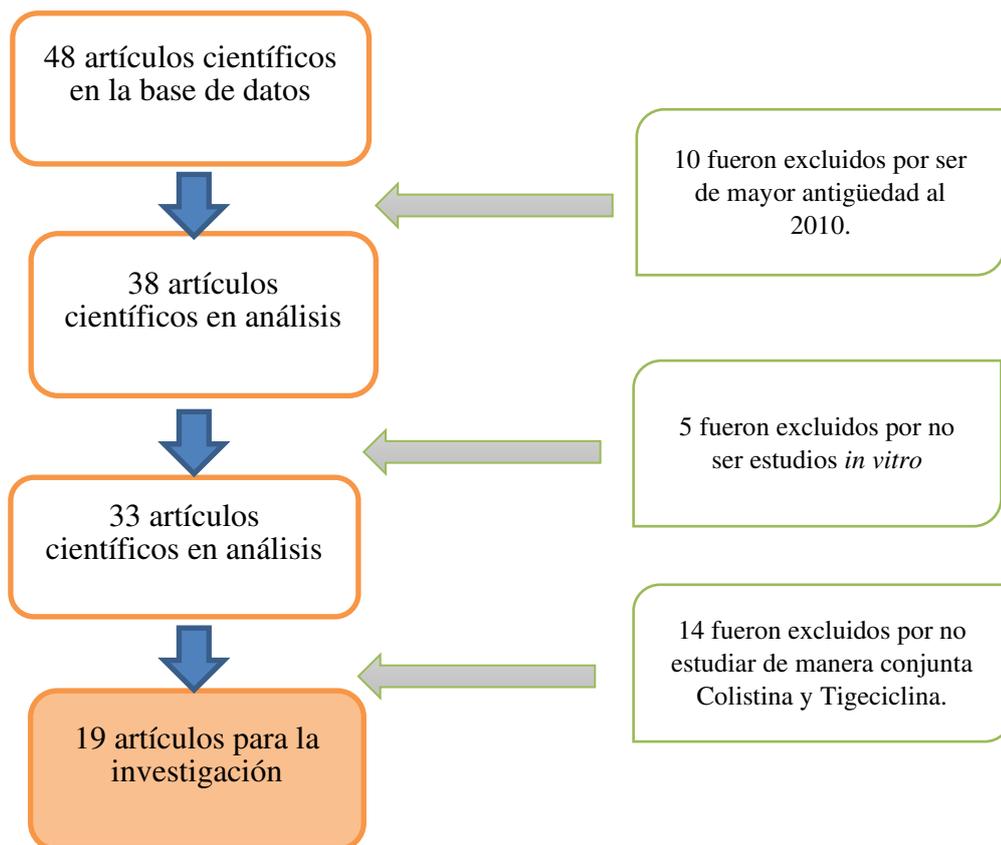


Figura 3. Esquema de revisión y selección de artículos científicos

IV.6 Análisis de datos

Una vez finalizada la recolección de información, se incluyeron en una base de datos (Anexo 3) para realizar el procesamiento de datos, se elaboraron tablas y gráficos utilizando los programas de Microsoft Office Excel 2013.

V. RESULTADOS

V.I Presentación y análisis de los resultados

En este estudio, se seleccionaron y analizaron 19 artículos científicos obtenidos de las principales bases de datos mediante los criterios de selección descritos en la metodología.

V.I.1 Origen de los estudios utilizados

De acuerdo con el país de origen de cada publicación, se encontraron estudios procedentes de América, Europa y Asia.

De un total de 19 artículos científicos, los países con mayor porcentaje de estudios fueron Turquía (32%), China (21%) y Corea del Sur (21%) (Figura 4).

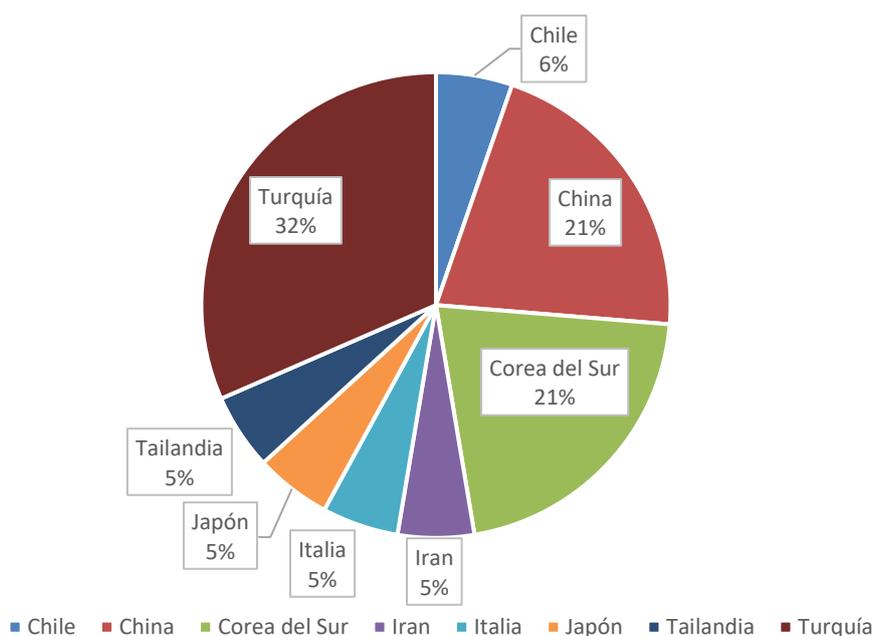


Figura 4. Diagrama estadístico circular de los 19 estudios evaluados según el año de publicación.

Asimismo, 6 tuvieron como país de origen a Turquía, seguido por 4 artículos tanto para China y Corea de Sur, y solo se encontró un artículo de origen latinoamericano (Figura 5).

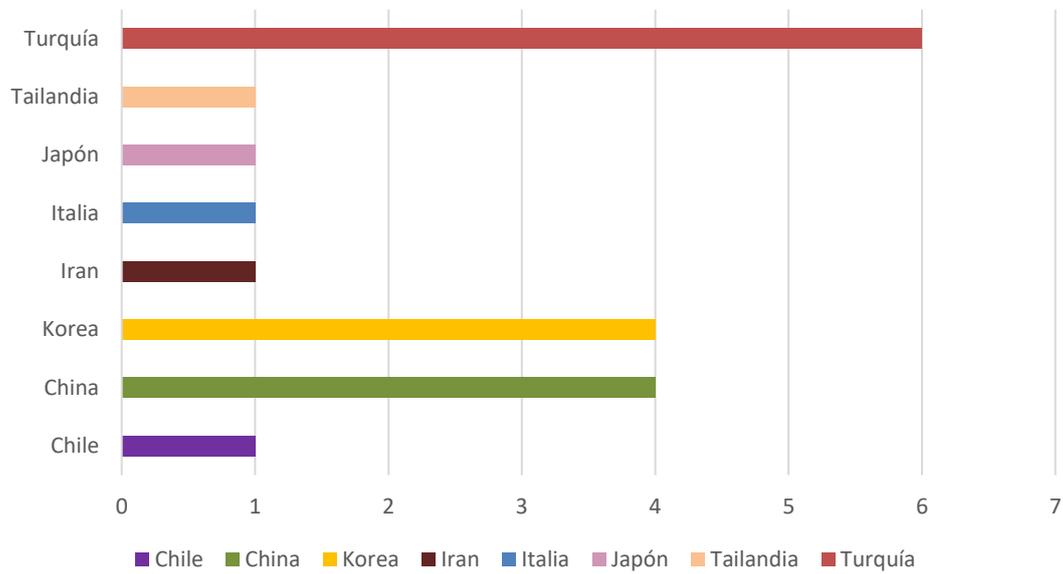


Figura 5. Diagrama estadístico barra de 19 estudios agrupados según el país de publicación de cada artículo.

V.I.2 Periodo de investigación

El año de publicación de las investigaciones seleccionadas, se encuentran en el rango de los años 2010 y 2020.

Ninguno de ellos tuvo como año de publicación 2011, 2018 y 2020, tal como se muestra en la Figura 6.

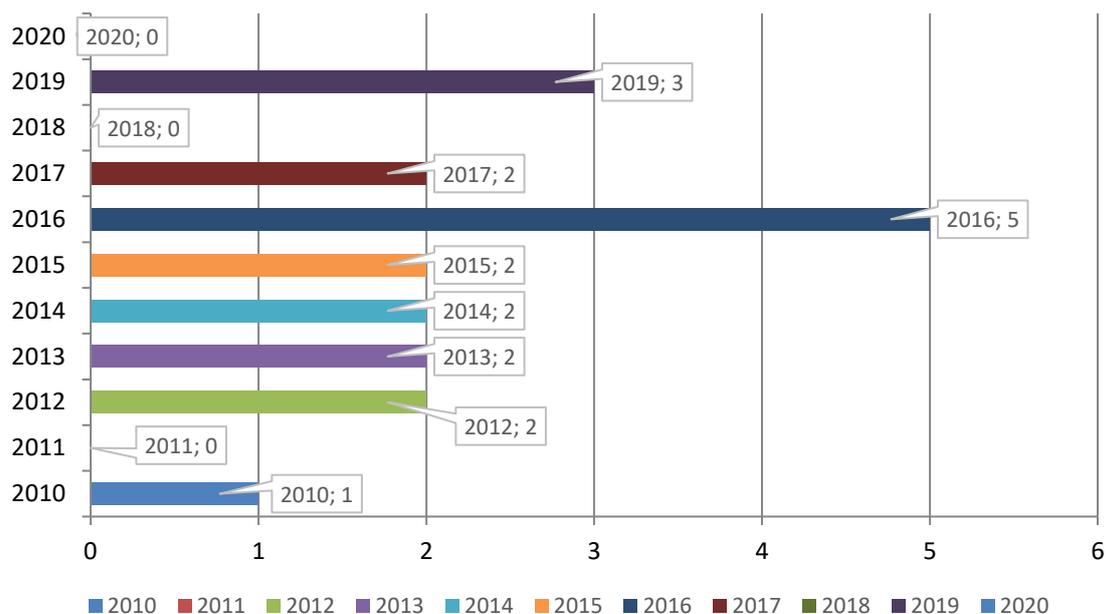


Figura 6. Diagrama estadístico de barras sobre los 19 estudios evaluados según el año de publicación

V.I.3 Métodos empleados

Según la metodología empleada para la determinación de sinergia, los métodos encontrados fueron E-test, Time killer, Tablero de ajedrez y microdilución, los cuales son los métodos más utilizados para la determinación de la sinergia de antibióticos, siendo el más reportado en un mayor número de artículos la metodología del tablero de ajedrez (13/19), en algunos de los estudios evaluados se podía encontrar más de una metodología empleada (Fig.7).

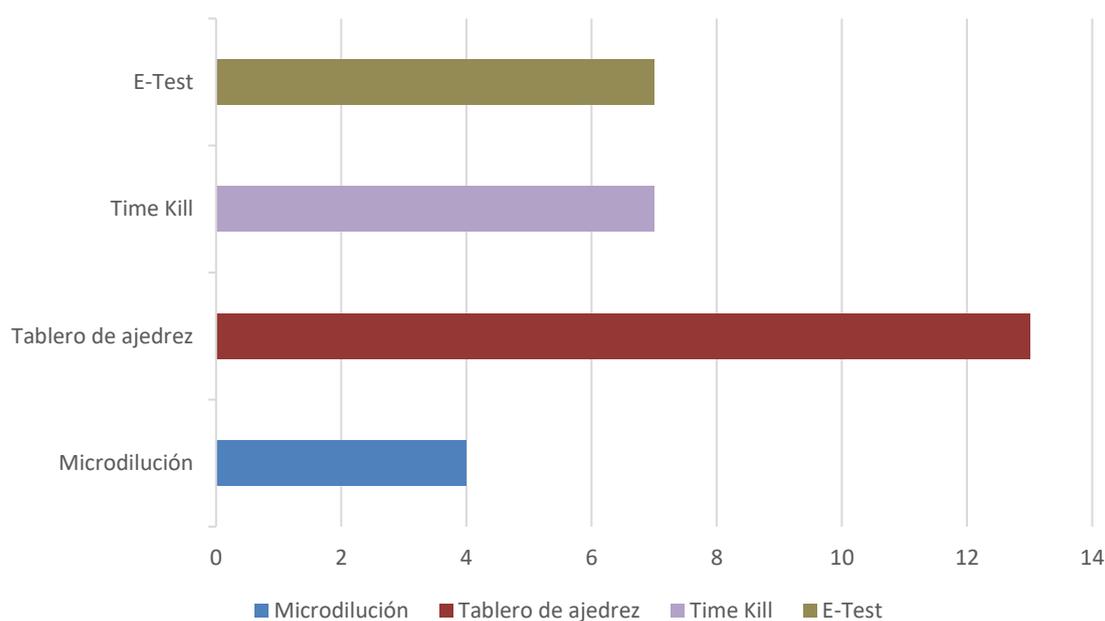


Figura 7. Diagrama estadístico Barra agrupada de una muestra de 19 estudios según el método utilizado en cada artículo.

V.I.4 Origen de las cepas

Durante la evaluación del origen de la cepa utilizada en cada artículo, se observó que hubo algunos estudios científicos en los que no se mencionaba el origen como se observa en la Tabla 2. De acuerdo a la data recolectado de los artículos que brindaba información del origen de la cepa utilizada, se vio una gran variedad de orígenes, siendo los más resaltantes las cepas provenientes de muestras de sangre, aspirado endotraqueal y esputo (Fig.8).

Tabla 2. Procedencia de las cepas tomadas por cada estudio

A r t .	Procedencia										
	SANGRE	HERIDA DE PIEL Y PUS	TEJIDO BLANDO	TRACTO RESPIRAT. SUPERIOR	ASPIRADO ENDOTRAQUEAL	ESPUTO	LIQUIDO DE LBA	ORINA	CATETER VENOSO	DERRAME PLEURAL	LCR
1	No indica origen										
2					X						
3	X	X	X	X							
4	No indica origen										
5					X						
6						X					
7	X	X			X			X			
8	No indica origen										
9	X	X				X					
10	No indica origen										
11	X										
12	X		X			X		X	X	X	X
13	X					X					
14					X						
15					X						
16	X	X			X	X		X			
17	X	X			X	X	X		X		
18	X	X				X					
19					X						

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LBA: Líquido de lavado bronco alveolar

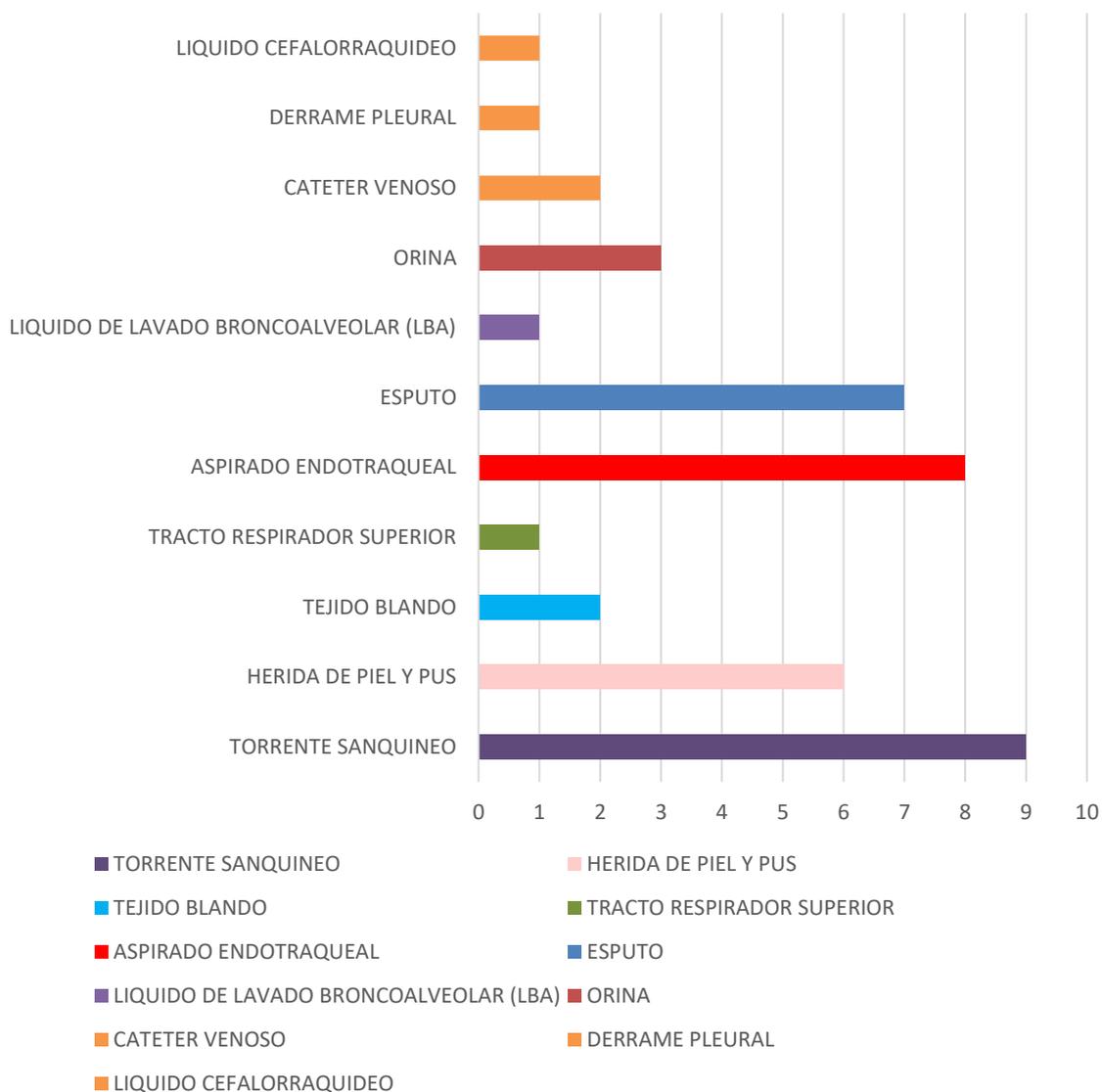


Figura 8. Diagrama estadístico Barra agrupada de la procedencia de las cepas tomadas por cada estudio

V.I.5 Perfil de resistencia de cepas

Se evaluó los perfiles de resistencia de las cepas estudiadas por cada artículo como se puede visualizar en la Tabla 3, esto con el fin de evaluar la influencia de este perfil de resistencia en el sinergismo de colistina y tigeciclina en *A. baumannii*.

Tabla 3. Perfil de susceptibilidad frente a antibióticos

Artículo	PERFIL DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD DE CEPAS	RESULTADO
1	RESISTENTE: ciprofloxacino, rifampicina, moxifloxacino y amikacina. SENSIBLE: colistina y tigeciclina	SINERGISMO
2	RESISTENTE: Es extensivamente drogo resistente (XDR) SENSIBLE: colistina y tigeciclina	INDIFERENTE
3	RESISTENTE: a los carbapenémicos y dos cepas a colistina SENSIBLE: colistina, vancomicina, tigeciclina, rifampicina	SINERGISMO
4	41 aislados de XDR SENSIBLE: colistina, doripenem y tigeciclina 28 aislados de MDR SENSIBLE: colistina y tigeciclina	ANTAGONISMO
5	RESISTENTE: 1 de 40 cepas a Colistina y 6 de 40 cepas a Tigeciclina, y todas las cepas a imipenem. SENSIBLE: colistina y tigeciclina	ANTAGONISMO
6	RESISTENTE: cepas multidrogo resistente MDR SENSIBLE: colistina, tigeciclina, cefoperazona / sulbactam y piperacilina / tazobactam.	INDIFERENTE
7	RESISTENTE: piperacilina / tazobactam y carbapenems resistentes SENSIBLE: colistina, tobramicina, tigeciclina, amikacina, levofloxacino, cefoperazona / sulbactam y ciprofloxacino.	SINERGISMO
8	RESISTENTE: cepas XDR. SENSIBLE: rifampicina, colistina y tigeciclina	ANTAGONISTA
9	RESISTENTE: cepas MDR. SENSIBLE: colistina, tigeciclina, sulbactam	INDIFERENTE
10	RESISTENTE: meropenem e imipenem (carbapenems) SENSIBLE: colistina y tigeciclina	SINERGISMO
11	RESISTENCIA: imipenem, meropenem (carbapenems), ampicilina-sulbactam SENSIBLE: colistina, polimixina B, tigeciclina, rifampicina.	SINERGISMO
12	RESISTENCIA: cepas MDR. SENSIBLE: colistina, polimixina B, tigeciclina.	INDIFERENTE
13	RESISTENCIA: cepas XDR resistentes a colistina. SENSIBILIDAD: no específica	INDIFERENTE
14	RESISTENCIA: cepas XDR SENSIBLE: tigeciclina, colistina.	SINERGISMO
15	RESISTENCIA: cepas MDR SENSIBLE: colistina y tigeciclina	SINERGISMO
16	RESISTENCIA: cepas carbapenems resistente SENSIBLE: colistina y rifampicina	INDIFERENTE
17	RESISTENCIA: cepas carbapenems resistente SENSIBLE: no específica	INDIFERENTE
18	RESISTENCIA: cepas carbapenems resistente SENSIBLE: colistina y tigeciclina	SINERGISMO
19	RESISTENCIA: cepas carbapenems resistente SENSIBLE: no específica	INDIFERENTE

La gran mayoría de cepas estudiadas fueron sensibles a colistina y tigeciclina, fueron cuatro tipos de perfiles de resistencia que se observaron (Fig. 9).

Para cepas MDR y XDR, se encontró un estudio en el cual se obtuvo sinergismo para la combinación de colistina y tigeciclina, los mayores resultados de sinergismo, 8 artículos en total, fueron para cepas que solo mostraron resistencia a uno o dos grupos de familias de antibióticos.

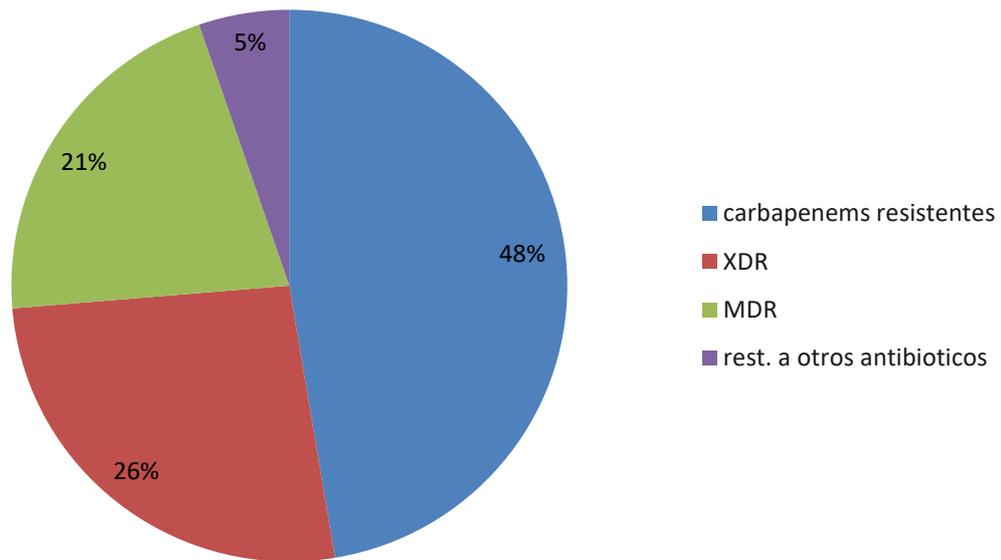


Figura 9. Diagrama estadístico circular del perfil de resistencia de antibióticos de las cepas evaluadas de *Acinetobacter baumannii*

V.I.6 Comparación de metodologías para la combinación de colistina y tigeciclina

De los cuatro métodos que se observaron en los artículos evaluados, los tres más estudiados fueron Time killer, Tablero de ajedrez y E- test, y se compararon como se observa en la Tabla 4. Al momento de comparar sus resultados para la combinación de colistina y tigeciclina, se obtuvo una mayor tasa de sinergismo para el método Time killer y una tasa similar para Tablero de ajedrez y E-Test lo cual se puede observar en las Figuras 10,11 y 12 respectivamente.

Tabla 4. Comparación de métodos empleados en los artículos evaluados

ARTÍCULOS	MÉTODOS		
	Time killer	Tablero de ajedrez	E- test
1	Sinergismo	Aditivo/ indiferente	-
2	Sinergismo	Aditivo / indiferente	-
3	Sinergismo	Sinergismo	-
4	Antagonismo	-	-
5	-	Antagonismo	-
6	-	Aditivo / indiferente	-
7	-	-	Sinergismo
8	Antagonismo	Antagonismo	-
9	-	Aditivo / indiferente	-
10	-	Sinergismo	-
11	Sinergismo	-	-
12			Aditivo / indiferente
13	-	Aditivo / indiferente	-
14			Sinergismo
15			Sinergismo
16		Aditivo / indiferente	Aditivo / indiferente
17		Aditivo / indiferente	Aditivo / indiferente
18	Sinergismo	Sinergismo	
19		Aditivo / indiferente	Aditivo / indiferente

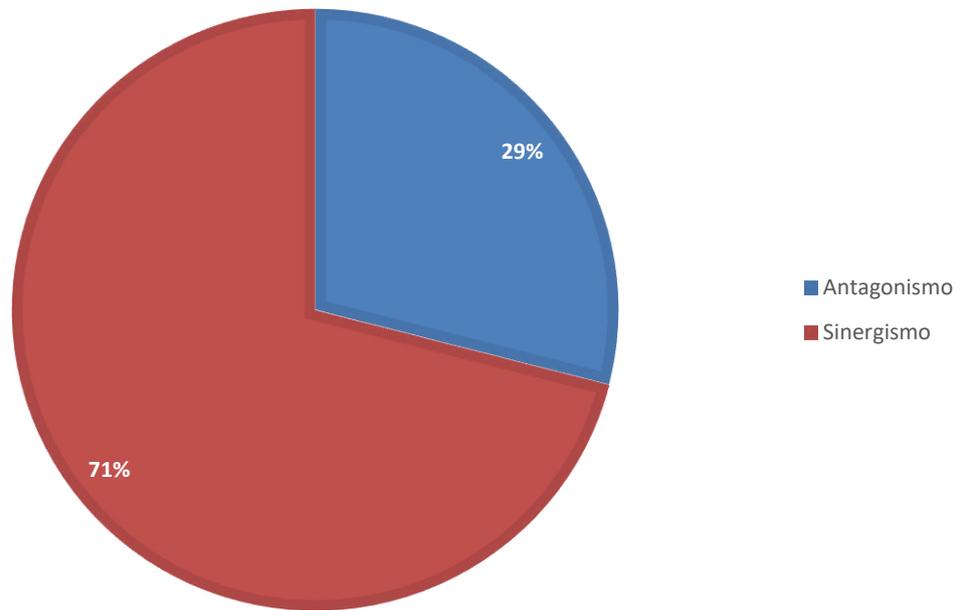


Figura 1. Diagrama estadístico circular de los resultados obtenidos en el método Time killer

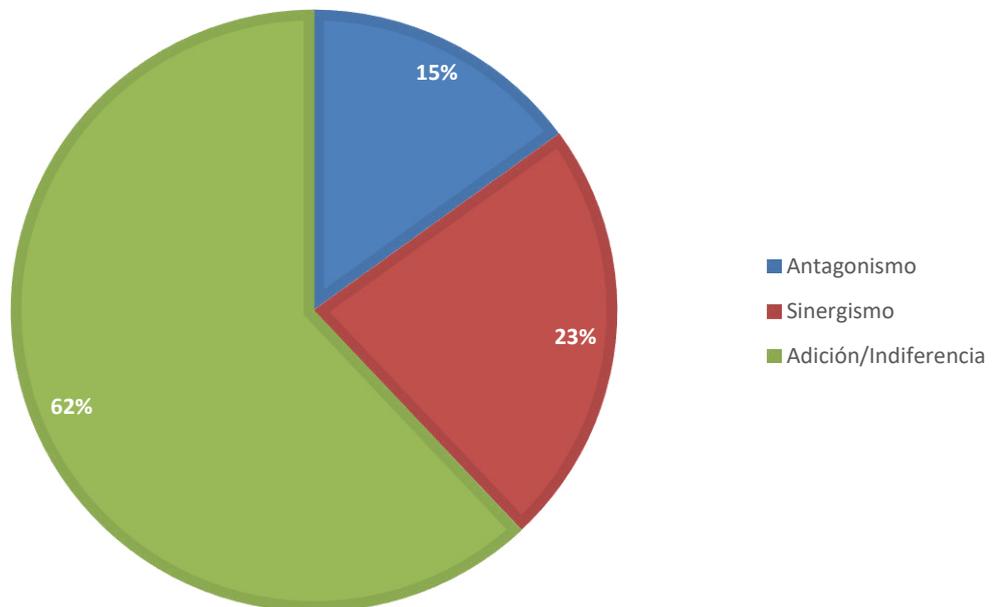


Figura 2. Diagrama estadístico circular de los resultados obtenidos en el método Tablero de ajedrez

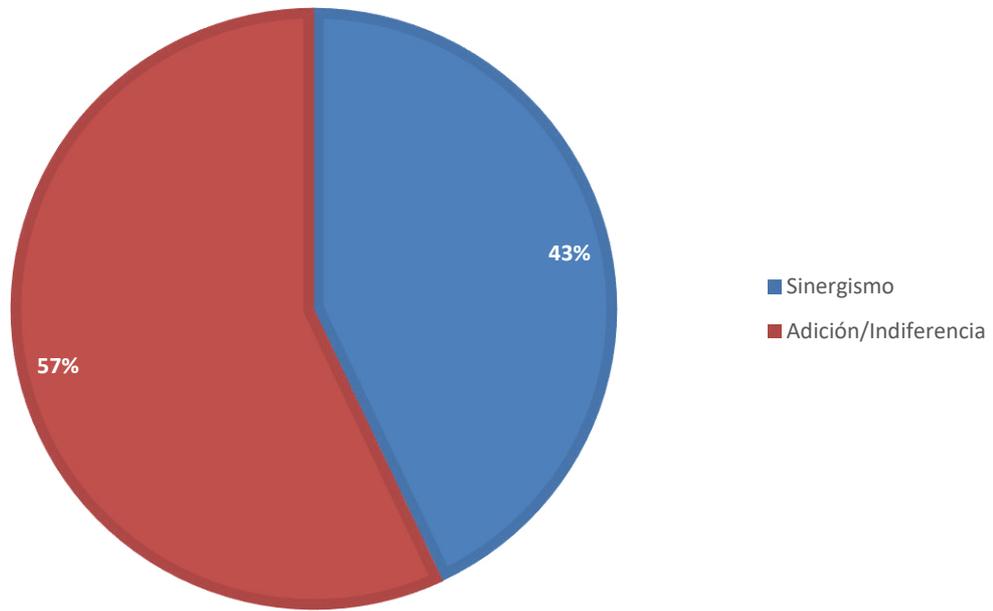


Figura 12. Diagrama estadístico circular de los resultados obtenidos en el método E- test.

V.I.7 Efecto sinérgico Colistina – Tigeciclina

Se obtuvo un mayor porcentaje de no sinergismo que abarca resultados como antagonismo, adición e indiferencia, del total de artículos evaluados solo se obtuvieron resultados sinérgicos en 9 de 19 artículos, asimismo solo en 2 de ellos el resultado fue de 100% de sinergia para todas las cepas estudiadas en dichos artículos, en los 7 artículos restantes el sinergismo de colistina y tigeciclina no fue la mejor combinación a pesar de haber dado sinergismo en una cierta cantidad de cepas.

SINERGISMO COLISTINA / TIGECICLINA

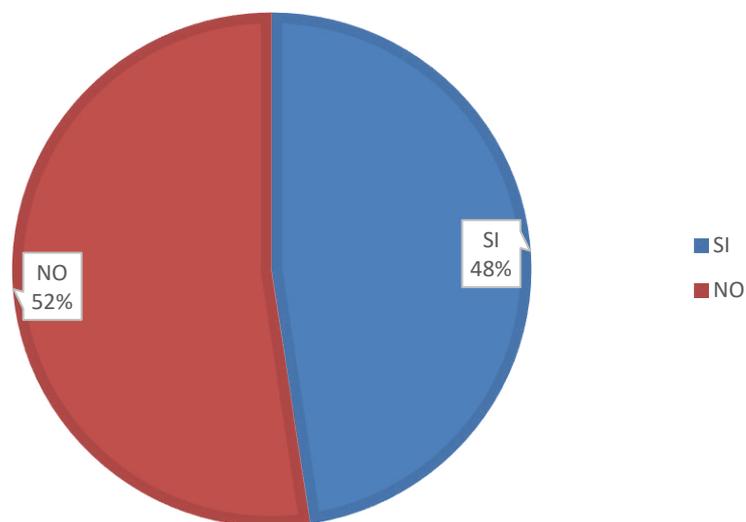


Figura 13. Diagrama estadístico circular de los resultados obtenidos en la evaluación de sinergismo de colistina y tigeciclina

VI. DISCUSION

Con respecto a la evaluación de actividad sinérgica, a lo largo de esta revisión sistemática, se observó que los estudios *in vitro* en *Acinetobacter baumannii* son realizados con mayor frecuencia en el continente asiático (China, Japón y Corea del Sur) y europeo (Turquía e Italia).

Rodriguez y colaboradores en el año 2016 mencionaron que *A. baumannii* es reconocida por ser causal de neumonía comunitaria en Europa y regiones tropicales de Asia y Australia teniendo un desarrollo clínico fulminante, con infección secundaria en torrente sanguíneo y una elevada mortalidad entre 40 % y 60 % ⁶³.

Barletta y colaboradores en el 2018 reportan que los mayores números de casos de pacientes detectados con infecciones causadas por *A. baumannii* carbapenems resistentes viven en zonas de climas tropicales y subtropicales y en menor magnitud en países no tropicales ⁶⁴.

Según las características ya mencionadas en esta investigación de *A. baumannii*, esta bacteria tiene un rango de temperatura óptima para crecimiento a partir de los 33°C y soporta temperaturas de hasta 44°C¹⁸ lo que es característica sólo de esta especie, lo que explica por qué se presentan mayores casos de infecciones de *A. baumannii* en estos continentes y no solo a nivel hospitalario como se da actualmente en otras partes del mundo.

Ante esta situación el estudio de *A. baumannii* en la zona tropical del continente asiático y subtropical del continente europeo se incrementó ya que es en estos continentes se encontraron los primeros casos de resistencia de *A. baumannii* por el que se vieron en la necesidad de empezar a buscar nuevas formas terapéuticas y esto se evidencia en la mayor cantidad de estudios encontrados originarios de países ubicados en las zonas tropicales y subtropicales de Asia y Europa respectivamente⁶⁴.

En la actualidad este patógeno nosocomial ya se ha encontrado en hospitales de otros continentes en países como Estados Unidos, África del Sur, Chile, Argentina, Brasil, Colombia y Perú, siendo para Latinoamérica una preocupación reciente debido que no se encontraron muchos estudios relacionados con *A. baumannii* y la búsqueda de una nueva forma de tratamiento para esta bacteria⁷⁷.

Gales y colaboradores en el 2011, según el reporte del SENTRY (2006-2009), menciona que la resistencia a Imipenem se ha incrementado de 50 a 70 % en Asia, Europa y Norteamérica ⁶⁵.

Chung D. y colaboradores, en 2011 reportan que en Asia se encontró una cepa de *A. baumannii* que es fenotípicamente resistente a colistina, lo que provocó el incremento de pacientes en el área de UCI debido que esta cepa no responde a los tratamientos farmacológicos convencionales usados para tratar infecciones por *esta bacteria*, pero precisa que aquella cepa resistente no era común en otros continentes hasta ese momento ⁶⁶.

La mayoría de muestras estudiadas eran de sangre y aspirado endotraqueal, como menciona Rodríguez en el año 2016 las neumonías comunitarias eran causadas por *A. baumannii* que provocaba una infección en el torrente sanguíneo con un desenlace mortal, siendo esto una de las razones porque actualmente la mayoría de las muestras de estudio son extraídas del torrente sanguíneo⁶³.

Gómez y colaboradores en el 2016 mencionaron que la neumonía por *A. baumannii* asociada a ventilación mecánica afecta a pacientes que se encuentran en UCI por un periodo mayor a 10 días y que han recibido antibióticos de manera constante. Para tener la certeza que la neumonía adquirida en este tipo de pacientes es causada por *A. baumannii* se requiere de la toma de muestras respiratorias con técnicas invasivas como aspirados endotraqueales y la realización de cultivos cuantitativos para así evitar administrar tratamientos antimicrobianos no necesarios que puedan generar resistencias que perjudique a la mejoría del paciente⁶⁷.

De acuerdo con la revisión realizada, se obtuvo el siguiente perfil de resistencia de las muestras estudiadas, el 47,4% fue carbapenems resistente, 26,3 % extremadamente drogorresistentes (XDR), 21,1 % multidrogorresistente (MDR) y 5,3% resistente a otros antibióticos, dichos resultados corresponden a estudios realizados en diversas partes del mundo. Según el estudio realizado en el año 2019 en Perú por Castillo y colaboradores donde buscaron obtener un perfil de resistencia de *Acinetobacter baumannii* en cepas aisladas de pacientes pertenecientes a diferentes hospitales del departamento de Lima, se obtuvo como resultado que el perfil de resistencia predominante fue carbapenems y multidrogorresistente⁸, ambos resultados mencionados son muy similares, dando como indicio el posible perfil de resistencia de *A.baumannii* en la actualidad, esto permitiría tener un mejor manejo de la terapia a emplear en los hospitales del Perú ya que una problemática para tratar infecciones con esta bacteria es el poco tiempo con que se cuenta para esperar los resultados microbiológicos con el que se puede observar el perfil de resistencia de la cepa para dar un tratamiento farmacológico y el desarrollo rápido y agresivo de la infección, siendo esto perjudicial para el paciente por la alta probabilidad de mortalidad.

De todos los métodos que se emplearon para la determinación de sinergia, los tres predominantes fueron E- test, tablero de ajedrez y time killer, de los cuales se obtuvo una mayor tasa sinérgica con el método time killer comparado con los obtenidos en el método tablero de ajedrez y E- test, en el cual la mayor parte de resultados fue adición/indiferente.

Este resultado también se ha visto en otros estudios como el realizado por Yen Tan en 2011, donde evaluó los resultados de sinergismo entre polimixina B, tigeciclina y rifampicina para cepas de *A. baumannii*, obteniendo una tasa de sinergismo 40% para el método time killer, 17% mediante método de tablero de ajedrez y solo 2% mediante método E-test⁶⁸. Wentao y colaboradores en el 2015 en su estudio buscaron evaluar el sinergismo *in vitro* entre polimixinas y otros antibióticos en cepas de *A. baumannii*, y se obtuvo como resultado tasas de sinergia más bajas en los métodos de tablero de ajedrez y E- test que en los ensayos de time killer⁶⁹. Esta diferencia de resultados entre métodos es comprensible , ya que según el fundamento de cada método, tanto tablero de

ajedrez como E- test, solo proporcionan un valor de concentración mínima inhibitoria (CMI) mientras que el método time killer aparte del CMI puede dar un gráfico donde se puede ver cómo se desarrolla la interacción entre la bacteria y los antibióticos con el transcurso de las horas, pero esto no determina que sea el mejor método ya que no puede predecir cómo se puede desarrollar el sinergismo en un estudio⁶⁹.

De los 19 estudios evaluados, dieron resultados sinérgicos solo 9, a pesar que hubo resultados de sinergia para la combinación de colistina y tigeciclina sus porcentajes de sinergismo fueron bajos, estos porcentajes fueron: 6/15 (46%), 1/1 (100%), 5/14 (35,7%), 6/50 (12%), 17/70 (24,3%), 4/6 (66%), 18/25 (72%), 4/4 (100%), 3/35 (8.5%), en las combinaciones terapéuticas óptimas de los artículos la mayoría tuvieron en común a colistina, la combinación de esta con otros antibióticos tuvo mejor respuesta que la combinación de colistina y tigeciclina.

Este mejor resultado al emplear colistina puede deberse a que este produce efectos bactericidas mientras que tigeciclina tiene un efecto bacteriostático. Desde el enfoque de mecanismos de resistencia por parte de *A.baumannii*, una bomba de eflujo característica de esta bacteria es AdeABC, que pertenece al grupo RND³⁴, cuya mutación ya se encuentra presente en la mayoría de cepas estudiadas, lo cual ha generado resistencia a las tetraciclinas y tigeciclina, mientras en el caso de colistina que es la molécula activa de colistimetato sódico, no hay mucha información actualizada sobre su mecanismo de acción lo que no deja muy claro si también es afectado por los mecanismos de resistencia hacia polimixinas , grupo al que pertenece colistina, por parte de *A.baumannii*^{2,20,37}.

Mediante esta investigación hemos podido verificar que el tratamiento con Colistina y Tigeciclina no sería el más eficaz para infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*, ya que como hemos podido evidenciar a lo largo del presente estudio existen otras combinaciones de antibióticos (por ejemplo, Colistina/Rifampicina, Colistina/Meropenem), que reportan una mayor porcentaje de sinergismo en las cepas evaluadas.

No obstante, el uso de la terapia combinada de antibióticos aún se encuentra en controversia, ya que al combinar fármacos de última línea también se potencian los efectos tóxicos que estos puedan poseer tales como los nefrotóxicos, hepatotóxicos, entre otros, razón por la que aún se encuentra en evaluación el beneficio del uso de este tipo de terapia ^{88,89}.

Asimismo, consideramos que es de suma importancia el poder realizar más investigaciones en esta área, dichos resultados *in vitro* permitirán establecer un tratamiento más eficaz para los pacientes, reduciendo así la mortalidad de las infecciones causadas por esta bacteria y contribuyendo al uso razonable de antibióticos con un sustento científico.

VII.CONCLUSIONES

1. Se determinó que de los 19 estudios experimentales in vitro en el 48% de ellos, se pudo evidenciar la actividad antibacteriana sinérgica entre colistina y tigeciclina.

2. La combinación de Colistina + Tigeciclina no se considera como la opción terapéutica más eficaz en base a los resultados obtenidos, ya que el porcentaje de sinergismo es menor al 40% en relación a las cepas evaluadas, otras asociaciones de antibióticos revisadas en los estudios experimentales tienen un mayor porcentaje de sinergismo.

3. Se define como posibles alternativas terapéuticas para infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*, asociaciones de antibióticos tales como colistina+rifampicina, ya que tienen un porcentaje de sinergismo mayor al 80% de las cepas estudiadas, otra posible alternativa terapéutica es la asociación de colistina+meropenem la cual tiene un porcentaje de sinergismo mayor al 60% de las cepas estudiadas. Otras asociaciones de antibióticos como colistina+moxifloxacino y colistina+ciprofloxacino tienen un porcentaje de sinergismo menor al 60%.

VIII.RECOMENDACIONES

Desarrollar mayores investigaciones que evalúen la asociación de antibióticos frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* multidrogo resistente, ya que eso facilitará una base científica para la investigación clínica que de luces para el uso del tratamiento adecuado para infecciones causadas por dicha bacteria.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chávez M, Romel F, Cabrera M, Gómez B, Esparza M. Patrones de resistencia a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* en un hospital de Colombia, An Fac Med.2015;76(1):21-26.
2. Barletta R, Pérez L, Castro G, Pujol M, Barletta E, Dueñas P. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual, Medisur.2018;16(2):322-334.
3. Kuang L, Chen S, Chich K, Cheing C, Ying P, Hui C, et al. Clinical Antibiotic-resistant *Acinetobacter baumannii* Strains with Higher Susceptibility to Environmental Phages than Antibiotic sensitive Strains. Sci Rept.2017;7(1):6319-6329.
4. Hart M, Espinosa F, Halley MC, Martínez ML, Montes de Oca Z. Resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de enero a marzo del 2010 en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Rev. Cubana Med. 2010;49(3):218-227.
5. Almasaudi S. *Acinetobacter spp.* as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. Saudi J Biol Sci. 2018;25(3):586-596.
6. Vanegas J, Higuera L, Vargas C, Cienfuegos A, Rodríguez E, Roncancio G, et al. *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos causante de osteomielitis e infecciones de la piel y los tejidos blandos en hospitales de Medellín, Colombia. Biomédica.2015;35(4):522-530.
7. Viehman J, Nguyen H, Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. DRUGS. 2014;74(12):1315–1333.
8. Castillo Y, Nieto C, Astocondor L, Jacobs J, Garcia C, Bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* productor de oxacilinas en Hospitales de Lima, Perú. Rev Perú Med Exp Salud Publica.2019;36(2):364-366.

9. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. OMS. 2017 [citado 18 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
10. Sosa H, Tellez B, Martínez J, Vargas R, Hernández A. Infecciones asociadas a la atención de la salud por bacterias del grupo eskape en un hospital de la Ciudad de México 2013-2017. *Enferm Infecc Microbiol*. 2019;39(2):59-64.
11. Rodríguez RD, Bustillo DE, Caicedo DC, Cadena DC, Castellanos C. *Acinetobacter baumannii*: patógeno multirresistente emergente. *Medicas UIS*.2016;29(2):113-135.
12. Brisou J, Prevota A. Etudes de systématique bactérienne. X. Révision des especes réunies dans le genre *Achromobacter*. *Annales de l'Institut Pasteur*.1954;86(6):722 - 728.
13. Baumann P, Doudoroff M, Stanier R. A study of the *Moraxella* group. II. Oxidative-negative species (genus *Acinetobacter*). *J Bacteriol*.1968;95(5):1520-1541
14. Salazar E, Nieves B. *Acinetobacter* spp.: Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos. *Rev Soc Ven Microbiol*.2005;25(2):178 - 191.
15. Gerner P. Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *J Clin Microbiol* .1992;30(10):2680-2685.
16. Nemeč A. Classification and nomenclature of *Acinetobacter* spp. [Internet]. 2020. [consultado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <https://apps.szu.cz/anemec/Classification.pdf>.

17. Vanegas J, Roncancio G, Jiménez J. *Acinetobacter baumannii*: Importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. Rev CES Medicina. 2014; 28(2):233 - 246.
18. Harding C, Hennon S, Feldman M. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. Rev Microbiology. Nat Rev Microbiol.2018; 16(2):91-102.
19. Lee C, Lee J, Park S, Park M, Bae I, Kim Y, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017; 7(55). DOI: 10.3389/fcimb.2017.00055
20. Bartholomew T, Kidd T, Sá P, Conde R, Bengoechea J. 2-Hydroxylation of *Acinetobacter baumannii* Lipid a Contributes to Virulence. Infect. Immun. 2019.
21. Casas G, Castillo K. Prevalencia de genes blaOXA-23-like, blaOXA-24-like y blaOXA- 58-like en cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos de un Hospital Nacional de Referencia en Lima durante diciembre 2017 – marzo 2018 [Tesis pregrado] Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.
22. Peleg A, Seifert H, Paterson D. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):538-582.
23. Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, Johnson JK, Harris AD, Furuno JP, et al. Frequent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31(7):716-721.
24. Shin B, Park W. Antibiotic resistance of pathogenic *Acinetobacter* species and emerging combination therapy. J Microbiol. 2017;55(11):837-849.

25. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Roy D. *Acinetobacter baumannii* an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*.2012;3(3):243-250.
26. Hernández A, García E, Yaguez G, Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter*. 2010;23(1):12-19.
27. Lahoucine T, Makhloufi S, Mouaffak Y, Younous S, Sora N. Epidemiological investigation into an outbreak of *Acinetobacter baumannii* multi-resistant occurred in a pediatric intensive care unit in 2012. *International J Innov Appl Technol*.2017;19(1):155-165.
28. Villegas MV, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzman AM, Woodford N, et al. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 Carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(6):2001-2004.
29. Gales A, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gramnegative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*.2012; 73:354-360.
30. Briceño DF, Correa A, Valencia C, Torres J, Pacheco R, Montenegro M, et al. Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia. *Biomedica*. 2010; 30:371-381.
31. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia epidemiológica comunitaria en las entidades territoriales departamentales y distritales, Colombia, 2012, Inf Quinc Epidem Nac .2013.
32. Martínez P, Mattar S. Mutación en el gen *gyrA* de aislamientos hospitalarios de *Acinetobacter baumannii* en Montería, Colombia. *Infectio*.2010;14(2):97-104.

33. Grupo para el Estudio de la Resistencia a antibióticos de Medellín *Acinetobacter baumannii*. [Internet] [acceso 20 de septiembre 2020]. Disponible en: <http://www.grupogermen.org/microorganismos.html>
34. Nowak P, Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance — role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol.*2016;54(2):61-74.
35. Moreno KM. Carbapenémicos: Tipos y Mecanismos de Resistencia Bacterianos. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Rev Med Costa Rica Centroam.*2013;70(608):599-605.
36. Singh H, Thangaraj P, Chakrabarti A. *Acinetobacter baumannii*: A Brief Account of Mechanisms of Multidrug Resistance and Current ISSN 1727-897X *Medisur* and Future Therapeutic Management. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(11):2602-2605.
37. Vásquez R, Solano S, Vingon J, Abello J, Padró L, Rivera A, et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. *Antibiotics (Basel).*2020;9(4): 205. DOI: 10.3390/antibiotics9040205
38. Wong D, Nielsen T, Bonomo R, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: A century of challenges. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017;30(1):409-447.
39. Galani I, Orlandou K, Moraitou H, Petrikkos G, Souli M. Colistin/daptomycin: an unconventional antimicrobial combination synergistic in vitro against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agent.* 2014;43(4):370-374.

40. Hongsaitong J, Montakantikul P, Paiboonvong T, Chomnawang M. In Vitro Synergistic Activity of Biapenem Combination with Sulbactam, Colistin, and Fosfomycin Sodium Against Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates from Tertiarycare Hospitals in Thailand. *Open Forum Infect Dis.*2017;4(1):479-483.
41. Medina J, Paciel D, Noceti O, Rieppi G, Actualización acerca de colistina (polimixina E): aspectos clínicos, PK/PD y equivalencias. *Rev Méd Urug.*2017;33(3):195-206.
42. Aguayo A, Mella S, Riedel G, Bello H, Domínguez M, González-Rocha G, Colistín en la era post-antibiótica, *Rev chilena Infectol.*2016;3(2):166-176.
43. Vlekov T, Roberts K D, Nation R L, Thompson P E, Li J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an “old” class of antibiotics. *Future Microbiol.*2013;8:711-24.
44. Landersdorfer C, Nation R. Colistin: how should it be dosed for the critically ill? *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(1):126-35.
45. Mella S, Muñoz M, Tigeciclina: Aspectos estructurales, farmacocinéticos y farmacodinámicos. *Rev Chil Infect.*2009;26(1):10-12.
46. Someya Y, Yamaguchi A, Sawai T. A novel glycylicycline, 9-(N, Ndimethylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline, is neither transported nor recognized by the transposon Tn10-encoded metal-tetracycline/H⁺ antiporter. *Antimicrob Agents Chemother.*1995;39:247–249.
47. Keeney D, Ruzin A, McAleese F, Murphy E, Bradford PA. MarA-mediated overexpression of the AcrAB efflux pump results in decreased susceptibility to tigecycline in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.*2008; 61(1):46-53.

48. Sorlozano A, Gutiérrez J, Salmerón A, Luna JD, Martínez-Checa F, Román J et al. Activity of tigecycline against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Granada, Spain. *Int J Antimicrob Agents*.2006;28(6):532-536.
49. Curiel E., Pouillet A., Prieto M. Experiencia con tigeciclina en el tratamiento de gérmenes multirresistentes en UCI. *Medicina Intensiva*.2011; 35(5): 319-320.
50. Herrera M, Mobilia L, Posse G. Sensibilidad de *Acinetobacter* a la colistina evaluada mediante los métodos de predifusión y de concentración inhibitoria mínima. Detección de aislamientos heterorresistentes. *Rev Argent Microbiol*. 2011;43(2):115-119.
51. Santos R, Guillermo R. Actividad *in vitro* de la combinación de colistín con diferentes antibióticos contra cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos y *Klebsiella pneumoniae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido en algunos hospitales de Chile. Concepción: Repositorio institucional UEES; 2013.
52. Ni W, Cui J, Liang B, Cai Y, Nan B, Cai X et al. *In vitro* effects of tigecycline in combination with colistin (polymyxin E) and sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot*. 2013;66(12):705-708.
53. Aguirre G, Mijangos J, Amaya G. *Acinetobacter baumannii* como causa de bacteriemia. *Salud(i)Ciencia*.2016; 22(1):160-164.
54. Cheah S, Li J, Forrest A, Bulitta J, Nation R. Colistin and Polymyxin B Dosage Regimens against *Acinetobacter baumannii*: Differences in Activity and the Emergence of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):3921-3933.

55. Barrantes M. Estudio prospectivo observacional para el uso de tigeciclina: efectividad, factores de riesgo de mortalidad y evolución temporal de consumo y prescripción tras una serie de alertas de seguridad. [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2017.
56. Boucher H, Talbot G, Bradley J, Edwards J, Gilbert D, Rice L et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1–12.
57. Kishore U, editor. *Microbial Pathogenesis: Infection and Immunity*. 2nd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2021.
58. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect*. 2006;6(130). DOI: 10.1186/1471-2334-6-130
59. Zaragoza R, *Microbiología aplicada al paciente crítico*. 1ra edición, Buenos Aires, Medica Panamericana; 2007.
60. Cachicatari V. Palomino M. Evaluación de la sinergia de la asociación de antibióticos de productos farmacéuticos de uso veterinario [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017.
61. Cantón R, García JE, Gómez L, Martínez L, Rodríguez C, Vila, J, García J.A *Procedimientos en Microbiología Clínica. Métodos Básicos Para el Estudio de la Sensibilidad a los Antimicrobianos en Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: SEIMC; 2007.
62. Jiménez M, Galas M, Corso A, Hormazábal J, Duarte C, Salgado N, et.al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Publica*. 2019; 43: 1- 5.

63. Rodriguez R, Bustillos D, Caicedo D, Cadena D, Castellanos C. *Acinetobacter baumannii*: patógeno multirresistente emergente. *Medicas UIS*. 2016;29(2); 113-135.
64. Barletta R, Pérez L, Castro G, Pujol M, Barletta J, Dueñas Y. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. *Medisur*. 2018;15(2).
65. Gales A, Jones R, Forward K, Linares J, Sader H, Verhoef J. Emerging Importance of Multidrug-Resistant *Acinetobacter* Species and *Stenotrophomonas maltophilia* as Pathogens in Seriously Ill Patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, and Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis*. 2011;32(2):104-113.
66. Chug D, Song J, Kim S, Thamlikitkul V, Huang S, Wang H et al. High Prevalence of Multidrug-Resistant Non fermenters in Hospital acquired Pneumonia in Asia *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(12):1409-1417.
67. Gómez L, Pérez L, Pujol Y, Piña C. Caracterización de pacientes con neumonía por *Acinetobacter baumannii* asociada a la ventilación mecánica en las Unidades de Cuidados Progresivos. *Medisur*. 2016;14(4).
68. Yen T, Peng T, Hui W, Lee L, Sasikala S, Hsu L et al. In vitro antibiotic synergy in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: the effect of testing by time-kill, checkerboard, and E test methods. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;55(1):436-438.
69. Ni W, Shao W, Di X, Cui J, Wang R, Liu Y. In vitro synergy of polymyxins with other antibiotics for *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(1): 8-18.

70. Rhouma M, Beaudry F, Thériault W, Letellier A. Colistin in Pig Production: Chemistry, Mechanism of Antibacterial Action, Microbial Resistance Emergence, and One Health Perspectives. *Front Microbiol.* 2016;7(1789) DOI: 10.3389/fmicb.2016.01789
71. Buyuk A, Yilmaz F, Gul S, Hosgor M. Antibiotic Resistance Profiles and Genotypes of *Acinetobacter baumannii* Isolates and In Vitro Interactions of Various Antibiotics in Combination with Tigecycline and Colistin. *Turk J Pharm Sci.*2017;14(1):13-18.
72. Mutlu E, Sunbul M, Aksoy A, Yilmaz H, Guney A, Guvenc T. Eficacia of tigecycline/colistin combination in a pneumonia model caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.*2012;40:332-336.
73. Oliva A, Garzoli S, De Angelis M, Marzuillo, Vullo V, Mastroianni C et al. In-Vitro Evaluation of Different Antimicrobial Combinations with and without Colistin Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii*. *Molecules.*2019;24(5). DOI: 10.3390/molecules24050886
74. Park G, Choi J, Jang S, Jeong S, Kim C, Choi I et al. In Vitro Interactions of Antibiotic Combinations of Colistin, Tigecycline, and Doripenem Against Extensively Drug-Resistant and Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Ann Lab Med.*2016;36(2):124-130.
75. Cikman A, Gulhan B, Aydin M, Resat M, Parlak M, Karakecili F et al. In vitro Activity of Colistin in Combination with Tigecycline against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated from Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Int J Med Sci.*2015;12(9):695-700.
76. Siturano S, Santimaleeworagun W, Leelasupasri S. Synergistic Activities of Colistin with Tigecycline Combination Against Clinical Isolates of Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *BKK Med J.* 2019;15(1). DOI: 10.31524/bkkmedj.2019.02.005.

77. Karaoglan I, Zer Y, Bosnak V, Mete A, Namiduru M. In vitro synergistic activity of colistin with tigecycline or β -lactam antibiotic/ β -lactamase inhibitor combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Int Med Res.*2013;41(6):1830-1837.
78. Dong X, Chen F, Zhang Y, Liu H, Liu Y, Ma L. In vitro activities of rifampin, colistin, sulbactam and tigecycline tested alone and in combination against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot Tokyo.*2014;67(9):677-680.
79. Peck K, Kim M, Choi J, Kim H, Kang C, Cho Y et al. In vitro time-kill studies of antimicrobial agents against blood isolates of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, including colistin- or tigecycline-resistant isolates. *J Med Microbiol.*2012;6(3):353-360.
80. Peerayeh S, Karmostaji A, Sarasiabi S, Javadpour S, Davoodian P, Moradi N. In Vitro Activity of Tigecycline and Colistin against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Hospitals in Tehran and Bandar-Abbas, Iran. *Electronic physician.*2014;6(3). DOI: 10.14661/2014.919-924
81. Bae S, Kim M, Park S, Kim H, Sung H, Kim M et al. In Vitro Synergistic Activity of Antimicrobial Agents in Combination against Clinical Isolates of Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.*2016;60(11):6774-6779.
82. Dizbay M, Tozlu D, Cirak M, Isik Y, Ozdemir K, Arman D. In vitro synergistic activity of tigecycline and colistin against XDR-*Acinetobacter baumannii*. *J. Antibiot.*2010;63:51-53.
83. Cai X, Yang Z, Dai J, Chen K, Zhang L, Ni W et al. Pharmacodynamics of tigecycline alone and in combination with colistin against clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in an in vitro pharmacodynamic model. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(5):609-616.

84. Hong D, Kim J, Lee H, Yoon E, Jeong S, Yong D et al. In vitro antimicrobial synergy of colistin with rifampicin and carbapenems against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.*2016;86(2):184-189.
85. Zarakolu P, Ayaz C, Metan G. Karbapeneme Dirençli *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan Çeşitli Antibiyotik Kombinasyonları ve İn Vitro Sinerji Test Sonuçları (2002-2016).*Mikrobiyol Bul.*2018;52(2):190-197.
86. Li J, Fu Y, Zhang J, Wang Y, Zhao Y, Fan X et al. Efficacy of tigecycline monotherapy versus combination therapy with other antimicrobials against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* sequence type 2 in Heilongjiang Province. *Ann Palliat Med.*2019;8(5):651-659.
87. Yavaş S, Yetkin M, Kayaaslan B, Baştuğ A, Aslaner H, But A et al. Investigating the in vitro synergistic activities of several antibiotic combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Turk J Med Sci.*2016;46(3):892-896.
88. Palavecino M. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: Prevención y manejo. *Rev Med Clin Condes.* 2014;25(3) 445-456.
89. Fernández D, Caytano C, Gálvez A, García C. Toxicidad por colistina: hiperpigmentación cutánea, neurotoxicidad y nefrotoxicidad. Reporte de caso. *Rev Med Hered.* 2019; 29(4):238 -242.
90. Kobayashi Y. Study of the synergism between carbapenems and vancomycin or teicoplanin against MRSA, focusing on S-4661, a carbapenem newly developed in Japan. *J Infect Chemother.* 2005;11(5):259–261.

91. Canut A, Collazos A, Díez M, Morosini M, Rodríguez A, Seral C. Métodos microbiológicos para la determinación in vitro de la actividad de combinaciones de antimicrobianos [Internet]. SEIMC.2020. [acceso 13 de febrero del 2022]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento70.pdf>.
92. Page J, McKenzie E, Bossuyt M, Boutron I., Hoffmann C, Mulrow D, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 n71. DOI:10.1136/bmj. n71.
93. Ferreira I, Urrutia G, Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(8):688-696.
94. García H. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urol Colomb*.2015;24(1):28-34.
95. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009; 339: b2700.

X. ANEXOS

**Anexo 1. Checklist of items(27) to include when reporting a systematic review /
Listado de ítems (27) a incluir en un reporte de revisión sistemática 95**

Section/Topic (Sección/Tema)	# Item
<i>TITLE (Título)</i>	
Title (Título)	1
<i>ABSTRACT (Resumen)</i>	
Structured summary (Resumen estructurado)	2
<i>INTRODUCTION (Introducción)</i>	
Rationale (Justificación)	3
Objectives (Objetivos)	4
<i>METHODS (Métodos)</i>	
Protocol and registration (Protocolo y registro)	5
Eligibility criteria (Criterio de elegibilidad)	6
Information sources (Fuentes de información)	7
Search (Búsqueda)	8
Study selection (Selección de estudios)	9
Data collection process (Proceso de recolección de datos)	10
Data items (Listado de datos)	11
Risk of bias in individual studies (Riesgo de sesgo en los estudios individuales)	12
Summary measures (Medidas de resumen)	13
Synthesis of results (Síntesis de resultados)	14

Risk of bias across studies (Riesgo de sesgo entre los estudios)	15
Additional analyses (Análisis adicionales)	16
RESULTS (Resultados)	
Study selection (Selección de estudios)	17
Study characteristics (Características de los estudios)	18
Risk of bias within studies (Riesgo de sesgo en los estudios)	19
Results of individual studies (Resultados de los estudios individuales)	20
Synthesis of results (Síntesis de resultados)	21
Risk of bias across studies (Riesgo de sesgo entre los estudios)	22
Additional analysis (Análisis adicionales)	23
DISCUSSION (Discusión)	
Summary of evidence (Resumen de la evidencia)	24
Limitations (Limitaciones)	25
Conclusions (Conclusiones)	26
FUNDING (Financiación)	
Funding (Financiación)	27

Anexo 3. Matriz de artículos revisados

Nº	AUTOR AÑO	TITULO	PAÍS	MUESTRA	ANTIBIOTICOS EVALUADOS	METODO UTILIZADO	RESULTADO
1	Ayça BÜYÜK, Fethiye Ferda YILMAZ, Süreyya GÜL YURTSEVER, Mine HOŞGÖR LİMONCU 2017	Antibiotic Resistance Profiles and Genotypes of <i>Acinetobacter baumannii</i> Isolates and In Vitro Interactions of Various Antibiotics in Combination with Tigecycline and Colistin	Turquía	84 cepas iniciales, pero solo 15 MDR cepas de <i>Acinetobacter baumannii</i> se trabajó en la evaluación de sinergismo	tigeciclina (TGC), colistina (CL), amikacina (AK), ciprofloxacina (CIP), meropenem (MR), moxifloxacino (MXF), rifampicina (RF).	Tablero de ajedrez de Time kill	Según el método de tablero de ajedrez los resultados fueron: CL-MR (100%) CL-RF (100%) CL-CIP (60%), CL-MXF (60%), CL-AK (47%), TGC-MR(46%),TGC-RF(53%)TGC-CIP(20%), TGC-MXF(40%), TGC- AK(27%), TGC- COL (46%). Solo una de las 15 cepas fue evaluada por el método TK y se obtuvieron resultados similares al del método de tablero de ajedrez, con la diferencia que TGC-RF indicó sinergia según el método tablero de ajedrez, pero indicó interacciones aditivas por el método TK. La combinación TGC-CL se encontró como aditivo de acuerdo con el método de tablero de ajedrez, pero esa combinación demostró un efecto sinérgico en la tercera y sexta hora y un efecto aditivo a las 24 horas en cuanto al método TK.
2	Esmeray Mutlu Yilmaz , Mustafa Sunbul , Abdurrahman Aksoy , Hava Yilmaz ,Akif Koray Guneyc, Tolga Guvenc 2012	Efficacy of tigecycline/colistin combination in a pneumonia model caused by extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	Turquía	Una cepa aspirado traqueal que se encontró resistente a todos los antimicrobianos excepto colistina y tigeciclina	tigeciclina y colistina	Tablero de ajedrez de Time kill	En el método de tablero de ajedrez la combinación de tigeciclina/colistina tuvo como resultado aditivo/indiferente, para el método de time kill individualmente los antibióticos tuvieron efecto bactericida y en combinación mostraron efecto sinérgico.

3	<p>Oliva A, Garzoli S, De Angelis M, Marzuillo C, Vullo V, Claudio M, Mastroianni y Ragno R</p> <p>2019</p>	<p>In-Vitro Evaluation of Different Antimicrobial Combinations with and without Colistin Against Carbapenem-Resistant <i>Acinetobacter Baumannii</i></p>	Italia	<p>14 muestras de pacientes infectados por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos de la universidad Sapienza de Roma, estas muestras fueron recolectadas: 3 de torrente sanguíneo, 2 de pus de piel y tejido blando, 9 de tracto respiratorio superior.</p>	colistina, meropenem, rifampicina, vancomicina y tigeciclina	Tablero de ajedrez de Time kill	<p>tablero de ajedrez: col+Mem 3/14 (21.4%), col+rif 8/14 (57.1%), col+Van 6/14 (42.8%) , col+Tig 5/14 (35,7%) n sin colistina mem+tig 5/14 (35.7%), Time Killer: Las combinaciones de col+mem+, col+tig, mem+tig fueron bactericidas y sinérgicas contra las cepas sensibles a colistina y con baja resistencia a colistina, col+van, col+rif mostraron una actividad bactericida temprana y duradera frente a todas las sepas ensayadas con ausencia de crecimiento en 24 horas.</p>
4	<p>Gyun Cheol Park, M.D., Ji Ae Choi, B.S., Sook Jin Jang, M, Seok Hoon Jeong, Choon-Mee Kim, Ph, In Sun Choi, M.D, Seong Ho Kang, M.D, Geon Park, M.D. and Dae Soo Moon, M.D.</p> <p>2016</p>	<p>In Vitro Interactions of Antibiotic Combinations of Colistin, Tigecycline, and Doripenem Against Extensively Drug-Resistant and Multidrug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i></p>	Corea del Sur	<p>41 aislados clínicos XDR y 28 MDR de <i>A. baumannii</i></p>	colistina, doripenem y tigeciclina	Microdilución Time kill	<p>Se usó concentración clínicamente alcanzables: Dilución: para los 41 XDR colistina 51.2%, doripenem 7.3%, tigeciclina 29,3%, para los 28 MDR colistina 100%, doripenem 0%, tigeciclina 25% esos fueron los porcentajes de susceptibilidad por separado. Time killer: la combinación de colistina-doripenem tuvieron resultados sinérgicos tanto en XDR y MRD, las combinaciones de doripenem-tigeciclina y colistina-tigeciclina se encontró antagonismo y más en doripenem y tigeciclina.</p>

5	Aytekin Baris, Merve Mehmet Ceylan, Parlak, Karakecili, Karagoz Cikman, Gulhan, Aydin, Resat Mehmet Faruk Alper 2015	In vitro Activity of Colistin in Combination with Tigecycline against Carbapenem-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Strains Isolated from Patients with Ventilator-Associated Pneumonia	Turquía	40 cepas de <i>Acinetobacter baumannii</i> de aspirados tranquíales profundo de pacientes diagnosticados con neumonía asociada al ventilador	tigeciclina y colistina	Tablero de ajedrez	Se observó que 1 de las 40 cepas era resistente a colistina y 6 fueron resistentes a tigeciclina. Método de tablero de ajedrez: no se observó efecto sinérgico en ninguna cepa, 8 cepas fueron de efecto indiferente y 32 de efecto antagonista, 3 cepas fueron resistentes a tigeciclina, fueron indiferentes y los 3 restantes antagonistas, la cepa resistente a colistina fue de efecto antagonista.
6	Sirima Wichai Sombat Leelasupasri Sitaruno Wichai Santimaleeworagun 2019	Synergistic Activities of Colistin with Tigecycline Against Clinical Isolates of Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	Tailandia	12 cepas de CRAB (<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos) obtenidas de esputo	colistina y tigeciclina	Tablero de ajedrez	Tablero de ajedrez: La interacción de la combinación de colistina y tigeciclina reveló efectos aditivos e indiferentes en cinco y siete de los aislados de 12-CRAB, respectivamente. No se demostró sinergismo ni antagonismo de la combinación de colistina y tigeciclina.

7	<p>Ilkay Karaoglan , Yasemin Zer, Vuslat Kecik Bosnak, Ayse Ozlem Mete, Mustafa Namiduru</p> <p>2013</p>	<p>In vitro synergistic activity of colistin with tigecycline or β-lactam antibiotic/β-lactamase inhibitor combinations against carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i></p>	Turquía	<p>De las 50 cepas consecutivas de <i>A. baumannii</i> resistentes a carbapenémicos</p>	<p>colistina combinada con tigeciclina, cefoperazona / sulbactam o piperacilina / tazobactam</p>	E-Test	<p>Se evaluaron los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) por microdilución : primero para colistina, tigeciclina, cefoperazona / sulbactam y piperacilina / tazobactam solos, luego en combinación (colistina-tigeciclina, colistina-cefoperazona / sulbactam, colistina-piperacilina / tazobactam) cepa resistente de <i>A. baumannii</i> .La tasa de susceptibilidad fue más alta frente a colistina, seguida de tobramicina, tigeciclina, amikacina, levofloxacina, cefoperazona / sulbactam y ciprofloxacina. Ninguna de las cepas aisladas fue susceptible a piperacilina / tazobactam. Los valores de CMI para colistina, tigeciclina, cefoperazona / sulbactam, piperacilina / tazobactam solos y combinaciones de colistina-tigeciclina, colistina-cefoperazona / sulbactam y colistina-piperacilina / tazobactam demostraron efectos sinérgicos en siete cepas bacterianas diferentes de las 50 usadas en el estudios. para el caso de la combinación de colistina y tigeciclina solo el 12 % dio efecto sinérgico y el 88% dio efecto indiferente</p>
---	--	---	---------	---	--	--------	--

8	Santos Herrera, René Guillermo 2016	Actividad in vitro de la combinación de colistín con diferentes antibióticos contra cepas de <i>Acinetobacter baumannii</i> resistentes a carbapenémicos y klebsiella pneumoniae productoras de β -lactamasas de espectro extendido en algunos hospitales de Chile	Chile	44 cepas de <i>A. baumannii</i> resistentes, al menos, a un antibiótico carbapenémico (imipenem y/o meropenem) y 48 cepas de <i>K. pneumoniae</i> productoras de BLEE aisladas en diferentes hospitales chilenos entre los años 2008 al 2012	colistina, ampicilina/sulbactam, vancomicina, imipenem, rifampicina, tigeciclina	Microdilución Tablero de ajedrez Time kill	<p>Método de microdilución : Se determinó la CMI de los siguientes antibióticos: ampicilina/sulbactam (SAM), vancomicina (VAN), imipenem (IMP), rifampicina (RIF), tigeciclina (TIG) y colistín (COL) para las cepas de <i>A. baumannii</i> y <i>K. pneumoniae</i>. En las cepas susceptibles a imipenem, se determinó la CMI de meropenem y ertapenem para <i>K. pneumoniae</i> y de meropenem para <i>A. baumannii</i>. Tablero de ajedrez: las combinaciones fueron colistín más ampicilina/sulbactam (COL/SAM), colistín más carbapenémico (imipenem (COL/IMP), meropenem (COL/MER) o ertapenem (COL/ERP); colistín más vancomicina (COL/VAN); colistín más rifampicina (COL/RIF) y colistín más tigeciclina (COL/TIG). Sobre las cepas de <i>A. baumannii</i>, se presentó predominantemente un efecto sinérgico al combinar colistín con carbapenémicos vancomicina y rifampicina (9/12 cepas). Este efecto también se observó, pero con menor frecuencia, con la combinación colistín-ampicilina/sulbactam. Con ninguna de estas asociaciones se obtuvo antagonismo y se observó inhibición del crecimiento bacteriano con concentraciones de ambos antibióticos, solamente frente a una cepa se encontró un efecto antagónico y correspondió a la combinación de colistín con tigeciclina. Es importante señalar que esta combinación se ensayó únicamente en 7 cepas de <i>A. baumannii</i>, ya que ninguna de las cepas estudiadas resultó resistente a tigeciclina.</p> <p>Time killer: La combinación de COL/IMP fue la que en menor tiempo alcanzó muerte bacteriana, con la combinación COL/RIF no se alcanzó muerte bacteriana en las 24 horas del ensayo. Todas las combinaciones, excepto COL/TIG, presentaron recrecimiento a las 24 horas.</p>
---	--	--	-------	--	--	--	--

9	<p>Xiaomeng Dong , Fengzhe Chen , Yajun Zhang , Haihong Liu , Yongjuan Liu , Lixian Ma</p> <p>2014</p>	<p>In vitro activities of rifampin, colistin, sulbactam and tigecycline tested alone and in combination against extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i></p>	China	25 cepas XDR-Ab de pacientes de los cuales 21 eran de esputo, 2 de sangre y 2 de herida	rifampicina, colistina, sulbactam y tigeciclina	Microdilución Tablero de ajedrez	<p>Método de microdilución: de un total de 25 cepas analizadas, 22 de ellas eran susceptibles a la colistina, mientras que las 3 restantes presentaron resistencia, para los fármacos individuales, la rifampicina, la colistina o la tigeciclina tienen una buena actividad inhibidora contra muchas cepas de XDR-Ab, mientras que el sulbactam solo no fue tan eficaz contra XDR-Ab.</p> <p>Método de tablero de ajedrez: Cuando se probó como fármaco único, la rifampicina, colistina o tigeciclina tuvieron una buena actividad bacteriostática contra XDR-Ab, mientras que el sulbactam no fue tan activo contra los aislados de XDR-Ab. Por otro lado, cuando se probaron en combinación, las combinaciones de colistina / rifampicina, rifampicina / sulbactam, rifampicina / tigeciclina y sulbactam / tigeciclina mostraron buenas actividades in vitro contra los aislados de XDR-Ab. Cuando se probaron conjuntamente con rifampicina, los otros tres agentes mostraron un aumento de las actividades antimicrobianas. Se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó sulbactam o tigeciclina en las combinaciones. Ni las combinaciones de colistina / sulbactam ni colistina / tigeciclina mostraron la actividad mejorada. Los resultados muestran que las combinaciones de colistina / rifampicina, rifampicina / sulbactam, rifampicina / tigeciclina y sulbactam / tigeciclina muestran buenas actividades in vitro contra las cepas XDR-Ab.</p>
---	--	---	-------	---	---	-------------------------------------	--

10	Wentao Ni, Junchang Cui, Beibei Liang, Yun Cai, Nan Bai, Xuejiu Cai; Rui Wang 2013	In vitro effects of tigecycline in combination with colistin (polymyxin E) and sulbactam against multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	China	70 cepas clínicas de <i>Acinetobacter baumannii</i> MDR resistentes a 3 clases de antimicrobianos.	tigeciclina, colistina y sulbactam	Microdilución Tablero de ajedrez	Microdilución: los 70 aislamientos fueron sensibles a colistina y los CMI de colistina variaron de 0.125-1ug/ml, tigeciclina 0.125-2 ug/mL y de sulbactam fue 4-32 ug/mL. Tablero de ajedrez: Hubo efecto sinérgico en: tigeciclina/colistina (24,3%), tigeciclina/ sulbactam (64,3%), no hubo combinaciones que mostrara antagonismo.
----	---	---	-------	--	---------------------------------------	--	---

11	<p>Kyong Ran Peck, Min Ja Kim, Ji Young Choi, Hong Sun Kim, Cheol-In Kang, Yong Kyun Cho, Dae Won Park, Hee Joo Lee, Mi Suk Lee⁷ and Kwan Soo Ko</p> <p>2012</p>	<p>In vitro time-kill studies of antimicrobial agents against blood isolates of imipenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>, including colistin- or tetracycline-resistant isolates</p>	<p>Corea del Sur</p>	<p>6 aislamientos de sangre de <i>A. baumannii</i> resistentes a carbapenémicos que se aislaron de pacientes de unidades de cuidados intensivos en cuatro hospitales universitarios de Corea del Sur</p>	<p>Rifampicina Colistina Tigeciclina Imipenem Ampicilina Sulbactam</p> <p>Combinaciones Colistina + Tigeciclina Colistina+ Rifampicina Tigeciclina Rifampicina Imipenem+ Colistina Imipenem Ampicilina- Sulbactam</p>	<p>-</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>Time Kill</p>	<p>El tratamiento con una combinación de colistina 16 MIC y tigeciclina también fue bactericida contra todos los aislados de <i>A. baumannii</i>. El tratamiento con colistina 0.56 MIC más tigeciclina fue bactericida o sinérgico contra solo cuatro aislamientos: un COL-S / TIG-S (KRU-A-3), un COL-R / TIG-S (KCU-4) y los dos COL-S / Aislamientos de TIG-R. Sin embargo, SKKU-8 (un aislado COL-S / TIG-R) mostró rebrote después de 12 h de incubación con 0,56 colistina más tigeciclina.</p>
----	---	---	----------------------	--	---	---	--

12	Shahin najar peerayeh, Afsaneh Karmostaji, Soraya sharifi sarasiabi, Sedigheh Javadpour, Parivash Davoodian, Nahid Moradi 2014	In Vitro Activity of Tigecycline and Colistin against clinical isolates of <i>Acinetobacter baumannii</i> in Hospitals in Tehran and Bandar-Abbas, Iran	Irán	157 <i>Acinetobacter baumannii</i> proveniente de esputo, orina, líquido cefalorraquídeo, sangre y Derrame pleural, tejido blando, catéteres	Colistina Tigeciclina	Difusión en disco E test	Las tasas de sensibilidad a la colistina y la polimixina-B fueron del 100%. Las tasas de resistencia a la tigeciclina fueron del 4,2% en Teherán y el 8,8% en Bandar-Abbas según los criterios de Jones, mientras que, según los criterios de la FDA de EE. UU., las tasas de resistencia fueron 20,8% y 17,6%, respectivamente.
----	---	---	------	--	--------------------------	-----------------------------	--

13	<p>Seongman Bae, a Min-Chul Kim, a Su- Jin Park, a Hee Sueng Kim, a Heungsup Sung, b Mi-Na Kim, b Sung- Han Kim, a Sang- Oh Lee, a Sang-Ho Choi, a Jun Hee Woo, a Yang Soo Kim, a Yong Pil Chonga</p> <p>2016</p>	<p>In Vitro Synergistic Activity of Antimicrobial Agents in Combination against Clinical Isolates of Colistin- Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i></p>	<p>Corea del Sur</p>	<p>Aislamientos clínicos en el periodo de 2010 - 2012, agrupados en 9 cepas.</p>	<p>colistina ampicilina-sulbactam tigeciclina amikacina azitromicina aztreonam ceftazidima meropenem rifampina sulfametoxazol- trimetoprim vancomicina teicoplanina</p>	<p>Tablero de ajedrez</p>	<p>TABLERO AJEDREZ: Los análisis de sinergia de <i>A. baumannii</i> resistentes a la colistina fueron similares a los de MCBT. La combinación de colistina-rifampicina fue completamente sinérgica contra nueve de las cepas de <i>A. baumannii</i> probadas. Las combinaciones de colistina-vancomicina y colistina-teicoplanina mostraron ya sea sinergia o sinergia parcial contra todas las cepas. Sin embargo, la colistin-vancomicina (6/9, 67%) fue más frecuentemente sinérgico que colistina-teicoplanina (4/9, 45%). Con colistin aztreonam y colistina-ceftazidima y con colistina-meropenem, 7 (78%) las cepas mostraron sinergia y sinergia parcial, respectivamente. Colistina combinaciones con ampicilina-sulbactam, tigeciclina, azitromicina, y trimetoprim-sulfametoxazol fueron sinérgicos contra una sola cepa. Colistina-tigeciclina y colistina-azitromicina mostró indiferencia frente a siete y ocho cepas, respectivamente. No se observaron interacciones antagónicas con ninguno de los combinaciones evaluadas.</p>
----	---	---	--------------------------	--	---	-------------------------------	--

14	Murat Dizbay, Derya Keten Tozlu1, Meltem Yalinay Cirak2, Yasemin Isik, Kevser Ozdemir and Dilek Arman 2010	In vitro synergistic activity of tigecycline and colistin against XDR- <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i>	JAPON	La muestra constó de 25 cepas de <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i> XDR de aspirado endotraqueal	Colistina Tigeciclina Rifampicina	y E test	Todos los aislamientos de XDR- <i>A. baumannii</i> fueron susceptibles a CO. La susceptibilidad a TIG varió: 14 de los 25 aislamientos fueron susceptibles (56%), 9 fueron intermedios (36%) y 2 (8%) fueron resistentes a TIG. Ninguno de los aislamientos fue susceptible a la rifampicina. Por E-test, los mejores resultados se obtuvieron en la combinación TIG-CO. Se observó actividad sinérgica en 18 de 25 (72%) aislamientos. La combinación CO-RIF reveló actividad sinérgica en el 60% de los aislamientos. Se detectó actividad sinérgica en sólo tres cepas con la combinación TIG-RIF. Ninguna de las combinaciones reveló antagonismo en el estudio. No hubo una fuerte correlación entre los aislados individuales según el índice FIC de las diferentes combinaciones de antibióticos o patrón de susceptibilidad.
----	---	---	-------	---	---	----------	--

15	<p>Xuejiu Cai ampC, Zhen Yang b, Jianqiang Dai a, Kun Chen a, Huiliang Liu a, Wentao Ni b, ChuanqiWei b, Junchang Cui b</p> <p>2017</p>	<p>Pharmacodynamics of tigecycline alone and in combination with colistin against clinical isolates of multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> in an in vitro pharmacodynamic model</p>	CHINA	4 cepas MDR-AB de aspirado endotraqueal	tigeciclina colistina	E test	<p>Todos los aislamientos crecieron hasta niveles de control en la monoterapia con tigeciclina y colistina, y la combinación de colistina más tigeciclina 100 mg cada 12 h (cada 12 h) o 50 mg cada 12 h logró una mayor reducción de la densidad bacteriana que la colistina sola ($-2,65 \pm 1,73$ o $-2,09 \pm 1,47$ frente a $0,98 \pm 0,64 \log_{10}$ UFC / mL; $P < 0,01$). Asimismo, ambas combinaciones redujeron significativamente el AUBC en comparación con ese logrado usando colistina sola ($106,9 \pm 24,5$ o $117,7 \pm 23,5$ frente a $168,1 \pm 14,2 \log_{10}$ UFC · h / ml; $P < 0,05$). Cuando las concentraciones de tigeciclina o colistina en monoterapia estaban por debajo de MPC, las CIM de tigeciclina aumentaron 4-32 veces y las CIM de colistina aumentaron > 16 veces.</p>
----	---	--	-------	---	--------------------------	--------	---

16	<p>Dick Jin Hongab, Jung Ok Kim, Hyun Lee, Eun-Jeong Yoon, Seok Hoon Jeong, Dongeun Yong, Kyungwon Lee</p> <p>2016</p>	<p>In vitro antimicrobial synergy of colistin with rifampicin and carbapenems against colistin-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> clinical isolates</p>	Corea del sur	<p>La muestra consta de 41 aislamientos clínicos (recolectados de muestras de aspirado endotraqueal, orina, esputo, pus, aspirados endotraqueales) no duplicados de Chor A. baumannii de un hospital de atención terciaria en Corea y se usó 41 cepas Cosa A. baumannii, pero resistentes a carbapenems como grupo de control</p>	colistina, tigeciclina, rifampicina, doxiciclina, imipenem y meropenem	E-Test Tablero de ajedrez	<p>Método de tablero de ajedrez: los resultados de sinergia para las cepas de CoR A. baumannii fueron los siguientes: colistina-meropenem (85,4%, 35/41), seguido de las combinaciones de colistina-rifampicina (80,5%, 33/41), colistina-imipenem (46,3%, 19/41), colistina-doxiciclina (17,1%, 7/41), colistina-tigeciclina (4,9%,2/41), meropenem-tigeciclina (4,9%, 2/41) e imipenem-tigeciclina (2,4%, 1/41). Para el grupo de control CoS A. baumannii solo las 3 primeras tuvieron una sinergia parcial y comparando los resultados de porcentajes estos fueron: colistina-rifampicina (80,5% vs. 14,6%), colistina-meropenem (85,4% vs. 4,9%) y colistina-imipenem (46,3% vs. 2,4%), cuatro combinaciones restantes no tuvieron un efecto significativo.</p>
17	<p>Pinar Zarakoluuno, Caglayan Merve AyaZuno, Gokhan Metanuno</p> <p>2016</p>	<p>Various antibiotic combinations against carbapenem resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> infections and in vitro synergy test results (2002-2016)</p>	Turquía	<p>71 muestras las cuales fueron tomadas de: 23 eran de líquido de lavado bronco alveolar (BAL), 18 de pus, 14 de aspirado traqueal profundo, 6 de catéteres venosos centrales, 5 de sangre y las 5 restantes de otras muestras.</p>	cefepime, meropenem, colistina, amikacina, tobramicina, rifampicina, tobramicina, cefoperazona, sulbactam,	E-Test Tablero de ajedrez	<p>Método de tablero de ajedrez: Según la frecuencia de actividad sinérgica, las combinaciones fueron; meropenem-colistina (11/12), meropenem-amikacina (7/9), meropenem-tobramicina (9/13), rifampicina-colistina (7/11), cefoperazona-sulbactam-tobramicina (8/16) y cefoperazona sulbactam-amikacina (5/10). Las combinaciones antagonistas más comunes fueron tigeciclina colistina (2/6), meropenem-tobramicina (3/13), cefepime-tobramicina (4/19), rifampicina-colistina (2/11) combinaciones.</p>

18	<p>Jiaying Li, Yanjun Fu, Jisheng Zhang, Ying Wang, Yongxin Zhao, Xuecai Fan, Lan Yu, Yong Wang, Xiaoli Zhang, Chunjiang Li</p> <p>2019</p>	<p>Efficacy of tigecycline monotherapy versus combination therapy with other antimicrobials against carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> sequence type 2 in Heilongjiang Province</p>	China	<p>Fueron 35 cepas, 29 se aislaron del esputo, tres del líquido cefalorraquídeo, una del pus, una de la sangre y una de las secreciones de la herida.</p>	<p>tigeciclina, colistina y meropenem</p>	<p>Tablero de ajedrez Time killer</p>	<p>Método de tablero de ajedrez: Las pruebas sinérgicas se realizaron en placas de microdilución de 96 pocillos. El efecto sinérgico se evaluó mediante el índice de concentración inhibitoria fraccional (FICI), que se calculó de la siguiente manera: sinérgico: FICI es menor 0,5; antagonista: FICI mayor que 4.0; e indiferente: 0.5 <FICI <4.0. La combinación TIG-CST mostró un efecto sinérgico contra tres de los 35 aislamientos probados (8.5%), un efecto aditivo contra 18 aislamientos (51.5%) y un efecto indiferente contra 13 aislamientos (37.2%), con valores FICI de 0.375– 2.0625. La combinación TIG-MEM mostró un efecto aditivo contra 21 cepas (60,0%) y un efecto indiferente contra cuatro cepas (11,4%); con valores de FICI de 0,375-1,5.</p> <p>Método de time killer: Cuatro aislamientos con diferentes mecanismos de resistencia a carbapenémicos, se expusieron a TIG solo o en combinación a concentraciones de 1 × o 0,5 × las CMI de TIG. A 0,5 veces las CMI de TIG, la combinación con CST mostró sinergia y actividad bactericida en dos cepas que mostró actividad antagonista a las 24 h. La combinación de 1 × CMI de TIG con CST de alta concentración mostró sinergia frente al 75% de los aislados. Estos resultados indican que la combinación de TIG y CST es eficaz contra los aislados. Además, las combinaciones de TIG con concentraciones altas o bajas de MEM fueron antagónicas. En comparación con la combinación de antibióticos, solo colistina sin combinación tuvo mejores efectos antibacterianos, incluso a concentraciones bajas (4 µg / ml).</p>
----	---	--	-------	---	---	---------------------------------------	---

19	Sevim Yavaş, Meltem Arzu Yetkin, Bircan Kayaaslan, Aliye Baştuğ, Halide Aslaner, Ayşe But, Dilek Kanyılmaz, Berrin Sari, Eragül Akinci, Hürrem Bodur 2015	Investigating the in vitro synergistic activities of several antibiotic combinations against carbapenem-resistant <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i> isolates	Turquía	18 cepas que se aislaron de los aspirados endotraqueales de pacientes individuales en los que se detectó neumonía asociada al ventilador.	meropenem (MEM), colistina (CST), La tigeciclina (TGC) y el sulbactam (SUL)	E-Test Tablero de ajedrez	De acuerdo con los valores de MIC, todos los aislamientos fueron resistentes a MEM y SUL; sin embargo, todos los aislamientos fueron susceptibles a la CST. Se encontró que el TGC era sensible en 2 de los aislamientos y se observaron resultados de susceptibilidad intermedia para los aislamientos restantes Los efectos sinérgicos entre MEM y CST y entre MEM y TGC se detectaron contra todos los microorganismos probados. Entre CST y TGC, se detectó antagonismo en dos aislamientos y se observó un efecto indiferente en los aislamientos restantes. En siete aislamientos, Se observó un efecto aditivo para la combinación TGC-SUL. También se detectó un efecto aditivo en dos aislamientos para las combinaciones MEM-SUL y TGC-SUL, y se detectó indiferencia para los aislamientos restantes.
----	--	---	---------	---	--	---------------------------------	--