

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Monoterapia versus terapia combinada como tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente

Monotherapy versus combination therapy as treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections

Marlene Elizabeth Caballero Torres¹, Amy Fabiola Alvarenga Tani¹,
Freddy Javier Bruno Aquino¹, Sandra Manuela Cáceres Santacruz¹,
Cinthia Carolina Ocampos Mamani¹, Patricia Victoria Servín Espinoza¹,
Juan José Zaputovich Filippi¹

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Centro Médico Nacional, Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay.

Editor responsable: Raúl Real Delor. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

Revisores

Hernán Diosnel Rodríguez Enciso. Sociedad Paraguaya de Infectología. Paraguay.
Susana Desirée Almirón Bareiro. Instituto de Previsión Social. Paraguay.

RESUMEN

Introducción: *Acinetobacter baumannii* se asocia a una alta morbimortalidad, una mayor estancia hospitalaria y, por lo tanto, un gran impacto sanitario.

Objetivos: comparar la respuesta clínica y la supervivencia empleando como tratamiento antibiótico colistina endovenosa frente a colistina combinada con altas dosis de ampicilina/sulbactam ante infecciones por *A. baumannii* multirresistente en las salas de cuidados intensivos de adultos del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay)

Materiales y métodos: se aplicó un diseño de cohortes retrospectivas donde se analizó la respuesta clínica y laboratorial, la supervivencia a los 14 días y la tasa de

Artículo recibido: 2 de diciembre 2023 **Artículo aceptado:** 17 mayo 2024

Autor correspondiente:

Dra. Amy Fabiola Alvarenga Tani
Correo electrónico: amyalvartanii@gmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

mortalidad en pacientes tratados con colistina 5 mg/kg/día como monoterapia frente a terapia combinada de colistina 5 mg/kg/día más ampicilina/sulbactam 9 gramos cuatro veces al día. Las variables se obtuvieron de los expedientes clínicos de pacientes ≥ 18 años infectados con *A. baumannii* multirresistente.

Resultados: se incluyeron 163 pacientes, con edad media de 50 ± 17 años, siendo el 61,96% de sexo masculino. El 69,33% presentó neumonía asociada a ventilación mecánica, el 21,47% bacteriemia, el 5,52% ventriculitis y el 3,68% infección relacionada a vía venosa central. Una cohorte de 88 pacientes recibió monoterapia con colistina endovenosa y otra de 75 pacientes la terapia combinada de colistina endovenosa más dosis altas de ampicilina/sulbactam. No se encontró diferencias en la puntuación de APACHE II entre ambas cohortes. La cohorte con tratamiento combinado demostró superioridad estadísticamente significativa al presentar mejoría clínica y laboratorial a las 72 hs, menor necesidad de vasopresores, mejor sobrevida a los 14 días y menor nefrotoxicidad. La tasa de mortalidad global fue del 45,40%.

Conclusión: la terapia combinada de colistina endovenosa con dosis altas de ampicilina/sulbactam en infusión prolongada se encontró relacionada a mejoría clínica temprana, menor tiempo de requerimiento de vasopresores y asistencia respiratoria mecánica, mayor supervivencia a los 14 días y menor nefrotoxicidad.

Palabras claves: *Acinetobacter baumannii*, colistina, ampicilina, sulbactam, farmacorresistencia bacteriana

ABSTRACT

Introduction: *Acinetobacter baumannii* is associated with high morbidity and mortality, longer hospital stays, and, therefore, a great health impact.

Objectives: To compare the clinical response and survival using intravenous colistin as antibiotic treatment versus colistin combined with high doses of ampicillin/sulbactam in multidrug-resistant *A. baumannii* infections in the adult intensive care units of the National Hospital (Itaiguá, Paraguay).

Materials and methods: A retrospective cohort design was applied to analyze the clinical and laboratory response, 14-day survival, and mortality rate in patients treated with colistin five mg/kg/day as monotherapy versus combined colistin therapy five mg/kg/day plus ampicillin/sulbactam 9 grams four times a day. The variables were obtained from the clinical records of patients ≥ 18 years old infected with multidrug-resistant *A. baumannii*.

Results: One hundred sixty-three patients were included, with a mean age of 50 ± 17 years, 61.96% male. Pneumonia associated with mechanical ventilation was present in 69.33%, bacteremia in 21.47%, ventriculitis in 5.52% and infections related to the central venous line in 3.68%. A cohort of 88 patients received monotherapy with

intravenous colistin and another of 75 patients received combined therapy with intravenous colistin plus high doses of ampicillin/sulbactam. No differences were found in the APACHE II score between both cohorts. The cohort with combined treatment demonstrated statistically significant superiority by presenting clinical and laboratory improvement at 72 hours, less need for vasopressors, better survival at 14 days, and less nephrotoxicity. The overall mortality rate was 45.40%.

Conclusion: The combined therapy of intravenous colistin with high doses of ampicillin/sulbactam in prolonged infusion was related to early clinical improvement, shorter time requiring vasopressors and mechanical ventilation, greater survival at 14 days, and less nephrotoxicity.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, colistin, ampicillin, sulbactam, bacterial drug resistance

INTRODUCCIÓN

Acinetobacter baumannii representa a nivel mundial un incuestionable agente infeccioso intrahospitalario ⁽¹⁾. Ha desarrollado múltiples mecanismos de resistencia volviéndose un verdadero problema a la hora de instaurar un tratamiento ⁽²⁾. Representa para la OMS una prioridad para el desarrollo de fármacos eficaces contra este germen ⁽³⁾. Sin embargo, cada vez son mayores las cepas resistentes ante los antibióticos comerciables disponibles ^(4,5). Al ser causante de infecciones intrahospitalarias graves se encuentra asociada a una alta morbimortalidad, mayor estancia hospitalaria y, por lo tanto, genera un gran impacto sanitario ^(6,7).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por *A. baumannii* se encuentran la estancia prolongada en salas de cuidados intensivos, la colonización por dicha bacteria, el requerimiento de ventilación mecánica, el desarrollo de infección grave con septicemia, así como también el abuso de antibioticoterapia de forma indiscriminada e inadecuada ⁽⁸⁾. Son numerosas las infecciones en las que este microorganismo es el agente causal: bacteriemias, neumonías asociadas a ventilación mecánica, infecciones del tracto urinario, infecciones de piel y tejidos blandos y del sistema nervioso central relacionados a catéteres ventriculares externos ⁽⁸⁾.

La extraordinaria capacidad de formación de biopelículas permite su desarrollo y crecimiento en ambientes desfavorables e inertes como materiales de uso diario, por ejemplo: guantes, batas de personal de salud e incluso camas de pacientes previamente infectados hasta una semana posterior al alta hospitalaria ⁽⁹⁾. Se define multirresistentes a aquellos gérmenes resistentes a más de tres antibacterianos. *A. baumannii* presenta mecanismos intrínsecos como la sobreexpresión de una

cefalosporinasa tipo AmpC llamada ADC generando de esta manera los fracasos terapéuticos ante los β -lactámicos como la cefalotina, piperacilina, ceftazidima y aztreonam⁽¹⁰⁾. Los carbapenémicos representan una buena opción terapéutica y han sido considerados como los antimicrobianos de primera elección, pero la creciente resistencia a estos ha creado un verdadero desafío terapéutico^(11,12). Otra opción válida, aunque de segunda línea por sus efectos adversos y su complicada dosificación, son las polimixinas. Sin embargo, la amplia plasticidad genética de este germen lo ha llevado a la generación de mecanismos de resistencia por cepas productoras de metalo-betalactamasas^(13,14).

Para aquellas infecciones panresistentes a *A. baumannii* existen metaanálisis que evaluaron la terapia combinada con ampicilina/sulbactam evidenciándose una reducción importante de la mortalidad y menor incidencia de nefrotoxicidad en pacientes críticos^(5,15). Es por esto que la utilización de este antimicrobiano a dosis altas y en infusión prolongada, incluyendo a aquellas cepas informadas como resistentes podría ser una opción debido a que desde el punto de vista farmacocinético puede superar los mecanismos moleculares de resistencia^(16,17). Existen estudios donde se ha comparado el tratamiento con monoterapia versus terapia combinada demostrándose tasas de recuperación, supervivencia a los 14 días y erradicación microbiológica significativamente más alta en el grupo de combinación⁽⁸⁾.

A pesar de este dato esperanzador no existen estudios a nivel regional ni un consenso sobre el tratamiento óptimo contra las infecciones por este germen con una gran habilidad de desarrollar mecanismos de resistencia. Los objetivos de este estudio fueron determinar la respuesta clínica y laboratorial, así como la supervivencia con el tratamiento empleando colistina endovenosa frente a colistina combinada con altas dosis de ampicilina/sulbactam ante infecciones por *A. baumannii* multirresistente en las salas de cuidados intensivos de hospital de referencia durante 2021 a 2023.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio: se aplicó un diseño de cohortes retrospectivas. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 cohortes. La cohorte 1 se conformó con varones y mujeres mayores de 18 años que recibieron monoterapia con colistina endovenosa 5 mg/kg/día tres veces al día contra infección por *A. baumannii* multirresistente internados en el Servicio de cuidados intensivos adultos del Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay, entre 2021 y 2023. La cohorte 2 se conformó con sujetos de las mismas características pero que habían recibido terapia con colistina endovenosa en la misma dosis mencionada en la primera cohorte, pero combinada con ampicilina/sulbactam 9 gramos cuatro veces al día. Los criterios de inclusión fueron la infección documentada microbiológicamente en cultivos de secreción traqueal, líquido

cefalorraquídeo y sangre periférica debido a *A. baumannii* multirresistente y haber recibido tratamiento por 72 horas como mínimo. Fueron excluidos aquellos pacientes con infecciones concomitantes por otros gérmenes o que hayan recibido previamente otro esquema antibiótico. El muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos.

Variables y gestión de datos: los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos y los resultados de laboratorio. Se midieron variables demográficas (edad, sexo, procedencia) y clínicas (comorbilidades, tipo de infección, uso de agentes vasoactivos). La variable independiente fue el tipo de esquema antibiótico recibido (colistina endovenosa vs. colistina combinada con ampicilina/sulbactam) y las variables dependientes fueron la duración de la internación, el uso de vasopresores, los días en asistencia respiratoria mecánica, la respuesta clínica y laboratorial, la sobrevida a los 14 días, la resolución microbiológica del germen al 7° día de iniciado el tratamiento dirigido, la tasa de mortalidad y la nefrotoxicidad. La respuesta clínica se determinó por la disminución de la fiebre y la taquicardia, además del menor requerimiento de vasopresores. La respuesta laboratorial se evaluó con la disminución de los valores de glóbulos blancos, la procalcitonina y la proteína C reactiva.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la población. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, incluyendo la mediana en aquellas variables cuya distribución no se ajustó a la normalidad. Las dicotómicas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes.

Se analizó el RR con IC 95%, considerándose un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo, utilizando la prueba de Student para variables continuas y con Chi cuadrado para variables dicotómicas.

Las asociaciones entre resultado de supervivencia y el tratamiento u otros parámetros de confusión se probaron mediante regresión logística univariante y multivariante.

Tamaño de muestra: se utilizó el programa estadístico Epi Info 7™. Para una diferencia de proporción de respuesta clínica de 22% entre ambas cohortes, intervalo de confianza 95%, potencia 80%, el tamaño mínimo calculado por cohortes fue de 72 sujetos.

Cuestiones éticas: se respetaron los principios de la Bioética. No existen conflictos de interés comercial. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética institucional.

RESULTADOS

Se incluyeron 163 pacientes, de los que 53,99% (n 88) recibió monoterapia con colistina endovenosa y 46,01% (n 75) terapia combinada con colistina endovenosa y dosis altas de ampicilina/sulbactam. La decisión de la terapia antibiótica dependió del antibiograma, según informe de la sensibilidad a colistina y resistencia al sulbactam. La dosis diaria de colistina fue de 5 mg/kg/día divididas en 2 a 3 dosis diarias en pacientes sin alteración de función renal y se realizó ajuste de dosis de acuerdo con la depuración de la creatinina.

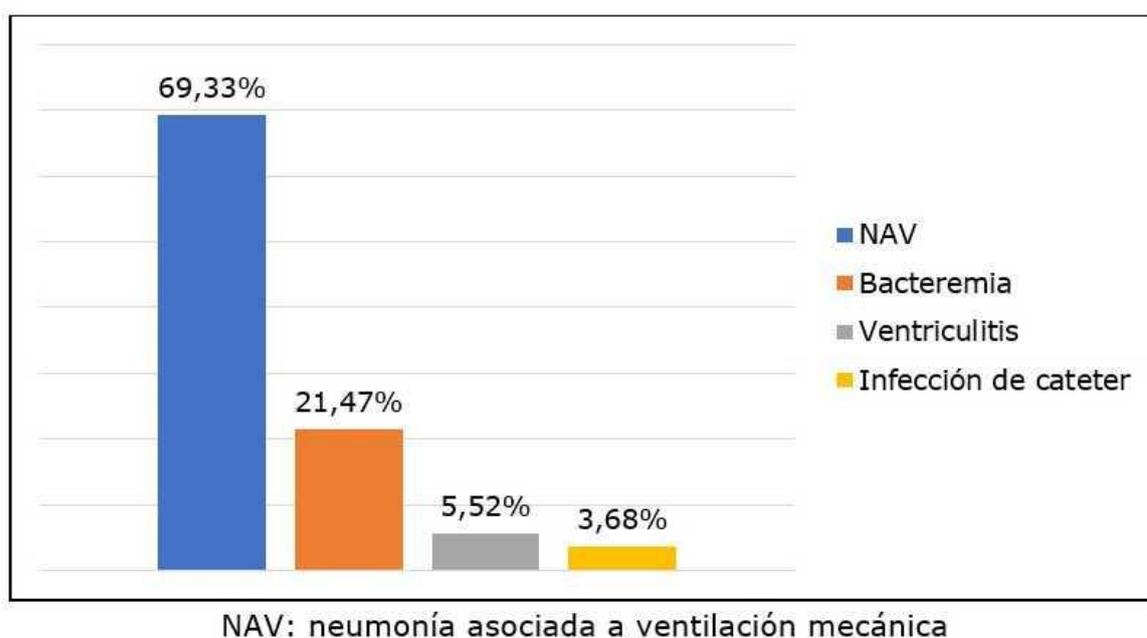
Las variables demográficas se detallan en la tabla 1 así como el puntaje de APACHE II antes del inicio de tratamiento que se utilizó como parámetro de gravedad. Ninguno de estos datos resultó estadísticamente significativo entre ambas cohortes. El 52,75% de la muestra era del Departamento Central y 47,25% del interior del país.

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de ambas cohortes

Variables demográficas y clínicas	Cohorte 1 (monoterapia) (n 88)	Cohorte 2 (terapia combinada) (n 75)
Edad (años)	51 ± 18	49 ± 16
Sexo masculino (n 101)	51 (58%)	50 (67%)
Sexo femenino (n	37 (42%)	25 (33%)
APACHE II	17,43 ± 4	17,16 ± 3,54

Las comorbilidades presentes fueron la hipertensión arterial (53,99%), la diabetes mellitus tipo 2 (28,83%) y la obesidad (42,94%). Entre las infecciones predominantes, en toda la muestra predominó la neumonía asociada a ventilación mecánica en 69,33% (gráfico 1).

Gráfico 1. Frecuencia de los tipos de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (n 163)



La cohorte con tratamiento combinado demostró superioridad estadísticamente significativa al demostrar la mejoría clínica y laboratorial a las 72 hs, la menor necesidad de vasopresores, la mejor sobrevida a los 14 días y la menor nefrotoxicidad (tabla 2).

La duración del tratamiento instaurado fue establecida según criterio del médico tratante teniendo en cuenta respuesta clínica, laboratorial y microbiológica. Se tomó como día cero de tratamiento al día en que se inició la cobertura antibiótica y se evaluó la respuesta al mismo a las 72 horas, la supervivencia a los 14 días y la tasa de mortalidad una vez culminado el tratamiento.

La terapia combinada requirió menor duración de tratamiento (11,42 días) frente a la monoterapia (13,38 días) al observarse una respuesta clínica y laboratorial más rápida y un mayor porcentaje de erradicación del germen en la doble cobertura.

Tabla 2. Comparación de los resultados clínicos y laboratoriales de pacientes con infección a *Acinetobacter baumannii* tratados con 2 regímenes de colistina

Variables dependientes	Cohorte 1 (monoterapia) (n 88)	Cohorte 2 (terapia combinada) (n 75)	Valor p
Duración de internación (días)	30 ± 20	27 ± 12	0,2
Duración de ARM (días)	23 ± 17	19 ± 9	0,3
Vasopresores requeridos			
1 vasopresor	25%	87%	
2 vasopresores	68%	13%	
3 vasopresores	7%	0	
Días con vasopresores	22 ± 13	14 ± 9	<0,001
Duración de tratamiento (días)	13,38 ± 5,6	11,42 ± 4,48	0,02
Mejoría clínica a las 72 hs	55,68%	77,33%	0,006
Mejoría laboratorial a las 72 hs	61,36%	78,67%	0,01
Erradicación de germen al 7° día	55,68%	66,67%	0,1
Supervivencia a los 14 días	59,09%	76%	0,02
Nefrotoxicidad	66%	34%	<0,0001
Mortalidad	51,14%	38,67%	0,05

ARM: asistencia respiratoria mecánica

Los vasopresores utilizados con mayor frecuencia en la monoterapia fueron: noradrenalina + dobutamina (37,50%), noradrenalina (25%), noradrenalina + adrenalina (22,73%) y otros (14,77%). En la doble cobertura antibiótica el 86,67% recibió un solo vasopresor, principalmente noradrenalina, y como vasopresor combinado noradrenalina + adrenalina en el 67%.

DISCUSIÓN

La infección más frecuente en pacientes críticamente enfermos estuvo constituida por la neumonía asociada a ventilación mecánica (69,33%), lo que coincide con los datos publicados por Reina R. *et al* ⁽⁷⁾ y Tahir Sonia *et al* ⁽¹¹⁾.

En términos de impacto clínico, las cepas resistentes se asocian con aumentos tanto en la duración de la estancia hospitalaria como en la mortalidad. El factor de riesgo más común para la adquisición de infecciones por *A. baumannii* multirresistente es el uso previo de antibióticos, utilización de ventilación mecánica y uso de dispositivos médicos, como lo mencionan Vázquez López R *et al* ⁽¹⁰⁾. El análisis de nuestros datos expuso que ambas cohortes requirieron varios días de asistencia respiratoria mecánica (23 ± 17 días y 19 ± 9 días) representando un mayor riesgo para contraer infecciones de gérmenes multirresistentes.

A pesar de presentar a su ingreso una puntuación de APACHE II similar en ambas cohortes, aquellos quienes recibieron un único antimicrobiano presentaron una evolución más tórpida con requerimiento de mayor combinación de vasopresores. Esto podría atribuirse al esquema antibiótico utilizado. En este estudio se evidenció que el tratamiento combinado con colistina + ampicilina/sulbactam podría ser una opción terapéutica en infecciones por *A. baumannii* multirresistente, así como Makris D *et al* ⁽¹⁶⁾ demostraron en un estudio prospectivo donde esta combinación se asoció a una respuesta más favorable.

Urrutia Gómez JA *et al* ⁽¹³⁾ reportaron que la monoterapia con colistina podría asociarse a mayor posibilidad de surgimiento de heterorresistencia a la colistina. Nuestra investigación arrojó una evolución más tórpida en pacientes con monoterapia al requerir hasta dos vasopresores en el 68,18% y una duración mayor de la infusión de estos. Por otro lado, Batirel A *et al* ⁽¹⁵⁾ demostraron en un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 27 centros, que las tasas de respuesta y supervivencia a los 14 días fueron relativamente más altas en el grupo de doble antibioticoterapia, alcanzando una sobrevida de hasta el 76%, siendo estos resultados estadísticamente significativos.

Es sabido que la utilización de altas dosis y/o en forma prolongada de colistina puede generar efectos adversos. Uno de los principales es la nefrotoxicidad debido a un efecto directo generando necrosis tubular aguda como lo manifestaron en el 2018 en un artículo de revisión Barletta Farías *et al* ⁽¹⁸⁾. En nuestro estudio se constató la presencia de injuria renal en el 66% de los pacientes que recibieron monoterapia con colistina, valores muy similares a los encontrados en el estudio retrospectivo de 87 pacientes realizado en Tailandia por Seanglaw D *et al* ⁽⁶⁾. Si bien ambos grupos utilizaron este antimicrobiano, el mayor porcentaje podría deberse a que la cohorte uno presentó

como media más días de tratamiento (13 ± 5 días vs. 11 ± 7 días) lo que podría explicar este fenómeno.

En nuestra investigación se evidenció un porcentaje de mortalidad menor con la terapia combinada (38,67% vs. 51,14%). Dos metaanálisis que incluyeron 1800 y 2100 pacientes, respectivamente, demostraron que la terapia combinada que incluía ampicilina/sulbactam redujo la mortalidad en comparación con las basadas en polimixina ^(4,5).

Como fortaleza de este estudio puede mencionarse la disponibilidad en la institución de un laboratorio con capacidad de realizar cultivos que permiten el aislamiento del germen con su antibiograma respectivo. El laboratorio se encuentra informatizado, permitiendo un fácil acceso a los datos y un tratamiento dirigido. Además, este reporte es el primero del Servicio mostrando la experiencia en estos regímenes antibióticos. Como debilidad cabe mencionar que nuestra investigación fue monocéntrica, el diseño fue retrospectivo y el muestreo no probabilístico, por lo que los resultados no son generalizables. Además, no se cuenta con análisis regionales similares para extrapolar a otros nosocomios y poder generar una epidemiología microbiológica determinando la sensibilidad de los gérmenes en cada sector para contar con protocolos de manejo ante infecciones por microorganismos multirresistentes.

Con relación a este germen, se recomienda realizar más investigaciones sobre combinaciones antibióticas para evitar el desarrollo rápido de resistencia y contar con varias alternativas a la hora de combatir contra organismos tan letales. Se deben tomar medidas para identificar precozmente en pacientes expuestos con factores de riesgo limitando así las consecuencias de la diseminación del germen en el ámbito hospitalario y desarrollar mejores enfoques terapéuticos. La OMS incluyó a CANGREJO (*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos) en el grupo crítico de bacterias que representan la mayor amenaza para la salud humana y recomendó más investigaciones para enfrentar su impacto clínico. Por esto, debemos impulsar más estudios y diferentes estrategias terapéuticas para instaurar protocolos que disminuyan el daño generado por gérmenes panresistentes.

En conclusión, en este estudio se halló que la terapia combinada de colistina endovenosa más dosis altas de ampicilina/sulbactam en infusión prolongada se encuentra relacionada a mejoría clínica temprana, menor tiempo de requerimiento de vasopresores y asistencia respiratoria mecánica, mayor supervivencia a los 14 días y mayores tasas de curación.

Conflictos de interés:

Los autores no declaran conflictos de interés comercial

Contribución de los autores:

Todos los autores han contribuido con la redacción de este reporte.

Financiación:

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lasheen AF, Sleem As, Elmahdy EES. Multi-drug resistance profile of virulent biofilm forming acinetobacter baumannii isolates in Intensive Care Units. Egypt J Med Microbiol [Internet]. 2023 [cited 2023 May 16];32(1):105-11. Available from: https://ejmm.journals.ekb.eg/article_277786.html. doi: 10.21608/EJMM.2023.277786
2. Murray ChJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet [Internet]. 2022 [cited 2023 May 16];399(10325):629-55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35065702>. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
3. Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating available treatment options for carbapenem-resistant acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex infections. Clin Infect Dis [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 20];76(Suppl 2): S179-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37125467>. doi: 10.1093/cid/ciad094
4. Jung SY, Lee SH, Lee SY, Yang S, Noh H, Chung EK, Lee JI. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. Crit Care [Internet]. 2017 [cited 2023 May 16];21(1):319. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262831>. doi: 10.1186/s13054-017-1916-6
5. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, Wang G. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections: A systematic review and network meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2021 [cited 2023 May 16]; 24:136-47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889142>. doi: 10.1016/j.jgar.2020.08.021
6. Seanglaw D, Morasert T. Development of a prediction model for acute kidney injury after colistin treatment for multidrug-resistant acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia: A pilot study. J Health Sci Med Res [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 20];41(1): e2022891. Available from: <https://jhsmr.org/index.php/jhsmr/article/view/891>. doi: 10.31584/jhsmr.2022891
7. Reina R, León-Moya C, Garnacho-Montero J. Treatment of acinetobacter baumannii severe infections. Med Intensiva (Engl Ed). 2022;46(12):700-10. doi: 10.1016/j.medine.2022.08.007

8. Lopez-Cortes LE, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F, Bou G, Tomas M, Garnacho-Montero J, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):3119-26. doi: 10.1093/jac/dku233
9. Sultana S, Shamsuzzaman SM, Yusuf MA, Asifudduza M, Rahman T, Begum M, Jahan T. Biofilm formation and its association with antimicrobial resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* at a Tertiary Care Hospital in Dhaka City of Bangladesh. *Bangladesh J Infect Dis [Internet].* 2022 [cited 2023 May 16];8(2):82-6. Available from: https://www.researchgate.net/publication/360493440_Biofilm_Formation_and_Its_Association_with_Antimicrobial_Resistance_among_Clinical_Isolates_of_Acinetobacter_baumannii_at_a_Tertiary_Care_Hospital_in_Dhaka_City_of_Bangladesh/link/65009fe925ee6b7564e6d75b/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19. doi: 10.3329/bjid.v8i2.59634
10. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, Abello Vaamonde JA, Padró Alonzo LA, Rivera Reséndiz A, et al. *Acinetobacter baumannii* resistance: A real challenge for clinicians. *Antibiotics (Basel) [Internet].* 2020 [cited 2023 Jul 20];9(4):205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340386>. doi: 10.3390/antibiotics9040205
11. Corona A, De Santis V, Agarossi A, Prete A, Cattaneo D, Tomasini G, et al. Antibiotic Therapy Strategies for Treating Gram-Negative Severe Infections in the Critically Ill: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel).* 2023 Jul 31;12(8):1262. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37627683/> doi: 10.3390/antibiotics12081262.
12. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis [Internet].* 2022 [cited 2023 May 16]; 74(12): 2089–114. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864936> doi: 10.1093/cid/ciab1013
13. Urrutia Gómez JA, Rueda Riaño AM, Rojas Páez CA, Silva Rodríguez MA, Méndez Faniño YR. Eficacia de la colicina en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones severas por *Acinetobacter baumannii* XDR en cuidados intensivos. *Univ Méd [Internet].* 2016 [citado 16 Mayo 2023];57(2):212-25. Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/17036>. doi: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed57-2.ectp>
14. Ramírez-Palomino VA, Saal-Zapata G. Tratamiento exitoso de la ventriculitis por *Acinetobacter baumannii* multidrogo resistente con colistina intravenosa e intraventricular. *Rev Med Hered [Internet].* 2021 [citado 16 Mayo 2023];32(1):46-50. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2021000100046. doi: 10.20453/rmh.v32i1.3948
15. Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for

the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 16];33(8):1311-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24532009>. Doi: 10.1007/s10096-014-2070-6

16. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzaris K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin- Sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment: An open-label prospective study. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 20];22(2):67-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531445>. Doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_302_17

17. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 20];73(1):22-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29069421>. doi: 10.1093/jac/dkx368

18. Barletta Farías RC, Pérez Ponce LJ, Castro Vega G, Pujol Pérez M, Barletta del Castillo JE, Dueñas Pérez Y. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. *Medisur* [Internet]. 2018 [citado 16 Mayo 2023]; 16(2):322-34. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000200015