

Título original: In Vitro Synergistic Activity of the Sulbactam/Avibactam Combination Against Extensively Drug-resistant *Acinetobacter baumannii*

Autores: Rodríguez C, Brune A, Famiglietti A y colaboradores

Institución: Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Fuente: Journal of Medical Microbiology 69(7):928-931, Jul 2020



Combinación de Sulbactam/Avibactam contra *Acinetobacter baumannii* Multirresistente a los Fármacos

El presente estudio in vitro apoya el uso de la combinación de sulbactam/avibactam para el tratamiento de la infecciones por Acinetobacter baumannii ampliamente resistente a los fármacos.

Introducción

La infección por *Acinetobacter baumannii* (AB) multirresistente a los fármacos (AB-ARF) es una de las causas principales de las infecciones intrahospitalarias, en particular, las provocadas por cepas resistentes a los carbapenémicos. Este problema de salud pública mundial tiene opciones terapéuticas limitadas. No solo ha aumentado la resistencia a la colistina (COL), sino que además las combinaciones más recientes de betalactámicos e inhibidores de la betalactamasa no tienen utilidad clínica. El sulbactam (SUL), un inhibidor de la betalactamasa, ejerce actividad intrínseca contra la infección por AB, pero muestra altas tasas de resistencia. El avibactam es otro inhibidor de la betalactamasa sin actividad betalactámica que muestra actividad sinérgica con la ceftazidima contra la infección por AB. Según los investigadores, aún se desconoce si el avibactam puede potenciar el efecto del SUL contra este patógeno de gran relevancia para la salud.

El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad del SUL en combinación con avibactam o la combinación de ampicilina-SUL/ceftazidima-avibactam contra aislados de AB-ARF.

Métodos

Entre 2004 y 2019 se reunieron 127 aislados de AB-ARF de pacientes internados en 15 hospitales de 6 países de América del Sur. Se realizaron pruebas bioquímicas y moleculares estandarizadas para identificar la especie, la cepa y la sensibilidad a los antibióticos. La concentración inhibitoria mínima (CIM) de ceftazidima, avibactam, ceftazidima/avibactam, ampicilina/SUL (2:1), SUL, ceftazidima/SUL (2:1), ceftazidima/ampicilina (1:1) y SUL/avibactam se determinó con el método de difusión en agar Mueller-Hinton y de acuerdo con las pautas del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. El avi-

bactam se utilizó a una concentración fija de 4 mg l⁻¹. La actividad sinérgica de la combinación de SUL/avibactam también se determinó mediante la prueba de difusión en disco (ampicilina/SUL con avibactam o sin este). Además, la actividad del SUL en combinación con avibactam se analizó con pruebas de cinética de muerte temporal en dos aislados seleccionados (uno resistente a ampicilina/SUL y otro, sensible a dicha combinación).

Resultados

Las pruebas moleculares revelaron que el 36.2% y 33% de los aislados de AB-ARF pertenecían al tipo de secuencia 1 y 25, respectivamente. Todos los aislados fueron resistentes a los carbapenémicos. El gen blaOXA-23 se detectó en el 91.3% de las muestras. Las CIM⁵⁰ (mg l⁻¹) y CIM⁹⁰ (mg l⁻¹) de los distintos antibióticos, inhibidores o sus combinaciones fueron de 64 y 64 para ceftazidima, 8 y 32 para SUL, 64 y 64 para avibactam, 32 y 64 para ceftazidima/avibactam, 16 y 32 para ampicilina/SUL, 16 y 32 para ceftazidima/SUL, 64 y 64 para ceftazidima/ampicilina, y 2 y 4 para SUL/avibactam, respectivamente.

Veintisiete (21.2%) aislados mostraron una CIM < 4 mg l⁻¹ a SUL; 62 (48.8%), una CIM de 8 mg l⁻¹ y 38 (30%), una CIM > 16 mg l⁻¹. El 97.6% (124) de los aislados mostró valores de CIM < 4 mg l⁻¹ para la combinación de SUL/avibactam, lo que indicó un efecto sinérgico. Solo en los 3 aislados de AB-ARF que albergaban metalobetalactamasas de Nueva Delhi no se detectó actividad sinérgica de SUL/avibactam y la CIM fue > 16 mg l⁻¹. La prueba de difusión en disco confirmó la actividad sinérgica de SUL/avibactam. Los promedios de la disminución de las diluciones en la CIM para SUL/avibactam, en comparación con la CIM para SUL en los aislados sensibles a SUL y resistentes a SUL, fueron de 1.3 y 3 veces, respectivamente. El promedio del aumento en la zona de inhibición al añadir avibactam a los discos de ampicilina/SUL fue de 4.5 mm en los aislados sensibles a esa combinación y de 9.4 mm en los aislados resistentes a esta. Las pruebas de cinética de muerte temporal revelaron que la combinación de SUL/avibactam tuvo actividad sinérgica en cualquier momento, mientras que solo las dosis de 8/4 mg l⁻¹ de SUL/avibactam mostraron actividad bactericida a las 24 horas de la incubación en el aislado resistente a ampicilina/SUL; por el contrario, en el aislado sensible a ampicilina/SUL, tanto el SUL solo como en combinación con avibactam mostró actividad bactericida (Tabla 1).

Acinetobacter baumannii es una de las causas principales de las infecciones intrahospitalarias provocadas por cepas resistentes a los carbapenémicos.

Discusión

La infección por AB es difícil de tratar y, por lo general, multirresistente. La actividad bactericida del SUL contra esta bacteria está limitada por la acción de las betalactamasas. Tal como muestra este análisis *in vitro*, el avibactam potencia el efecto del SUL contra la AB-ARF, independientemente de la sensibilidad a ampicilina/SUL. Los aislados presentaron una CIM < 4 mg l⁻¹ para esta combinación.

Solo los aislados productores de metalobetalactamasas de Nueva Delhi no mostraron efecto sinérgico del SUL/avibactam. Se desconoce el mecanismo de acción de esta combinación, pero se estima que el avibactam actúa sobre las enzimas bacterianas involucradas en la resistencia al SUL. Las pruebas mostraron que los agentes betalactámicos no antagonizan el efecto sinérgico del SUL/avibactam.

Conclusiones

Este estudio *in vitro* mostró que la combinación de SUL con avibactam tiene ac-

Tabla 1. La concentraciones inhibitorias mínimas (50 y 90) de diferentes antibióticos o inhibidores y sus combinaciones contra aislados de *Acinetobacter baumannii*

Antibióticos, inhibidores o sus combinaciones	CIM ⁵⁰ (mg l ⁻¹)	CIM ⁹⁰ (mg l ⁻¹)
Ceftazidima	64	64
Sulbactam	8	32
Avibactam	64	64
Ceftazidima/sulbactam	16	32
Ceftazidima/ampicilina	64	64
Ceftazidima/avibactam	32	64
Ampicilina/sulbactam	16	32
Sulbactam/avibactam	2	4

CIM, concentración inhibitoria mínima.

tividad sinérgica contra la infección por AB no productora de metalobetalactamasas. Este efecto sinérgico también se observó cuando ambos se combinaron con agentes betalactámicos, incluidos ceftazidima/avibactam y ampicilina/SUL. Los datos de este estudio respaldan el uso de la combinación de SUL/avibactam para el tratamiento de las infecciones por AB.

Este estudio
estudio mostró que
la combinación
de sulbactam con
avibactam tiene
actividad sinérgica
contra
*Acinetobacter
baumannii* no
productoras de
metalobeta-
lactamasas.