

Sulbactam/Avibactam contra *Acinetobacter baumannii* Resistente a Carbapenémicos

El sulbactam en combinación con avibactam tiene fuerte actividad antibacteriana contra diversos aislados de Acinetobacter baumannii, incluso los productores de oxacilinas. El agregado de un inhibidor de betalactamasa con estructura diaza-biciclo-octano parece una estrategia promisorio para las infecciones de difícil tratamiento.

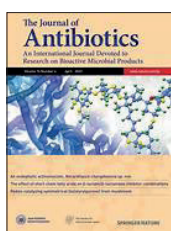
Título original:

A New Twist: The Combination of Sulbactam/Avibactam Enhances Sulbactam Activity against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) Isolates

Autores: Pasteran F, Cedano J, Ramirez M y colaboradores

Institución: ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad de Buenos Aires, Argentina; California State University Fullerton, Fullerton, EE.UU.

Fuente: Antibiotics 10(5):1-10, May 2021



Introducción

La frecuencia de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos está en aumento. *Acinetobacter baumannii* (AB) es un microorganismo adquirido en el ámbito intrahospitalario, habitualmente resistente a múltiples fármacos. AB causa neumonía, bacteriemia e infecciones de heridas, y se asocia con morbilidad grave y mortalidad. Las cepas más problemáticas son las resistentes a los carbapenémicos, que en AB se asocian con oxacilinasas (OXA) de clase D mediadas por cromosomas o plásmidos (blaOXA y blaNDM-1). Los antibióticos que se usan como último recurso –es decir, polimixinas, tigeciclina, minociclina y amikacina– tienen una eficacia limitada y son tóxicos. El sulbactam (SUL), un inhibidor de la betalactamasa de clase A de Ambler, es eficaz contra algunas especies bacterianas, incluidas *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides fragilis* y *Acinetobacter*. También se ha registrado un aumento de las tasas de resistencia frente a ampicilina-SUL para el tratamiento de la neumonía, la bacteriemia y otras infecciones intrahospitalarias causadas por AB. En este contexto, se crearon nuevos inhibidores de las betalactamasas para el tratamiento de las infecciones resistentes a múltiples fármacos (RMF), como inhibidores de la betalactamasa con estructura diaza-biciclo-octanos (DBO) y compuestos basados en boronato. El avibactam, un inhibidor de la betalactamasa de clase A y C, con cierta actividad contra enzimas de clase D (similares a OXA-48), es un inhibidor potencial de la estructura DBO. Asimismo, relebactam, un nuevo agente con estructura DBO aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), fue eficaz en combinación con imipenem contra

las carbapenemasas, AmpC (clase C) o las betalactamasas de amplio espectro producidas por enterobacterales. El SUL en combinación con avibactam ejerce actividad sinérgica contra cepas de AB productoras de carbapenemasas de clase D. El objetivo del presente estudio fue determinar los efectos de la combinación de SUL más avibactam o relebactam en infecciones por AB.

Métodos

Se utilizó un panel representativo de 187 cepas clínicas de AB productoras de betalactamasas de amplio espectro y resistentes al carbapenem para el análisis de SUL o SUL en combinación con avibactam o relebactam. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) contra SUL, SUL más 4 mg/l de avibactam y SUL más 4 mg/l de relebactam se analizaron con métodos de dilución en agar, según los estándares del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. También se evaluó la actividad *in vitro* de otros comparadores, como imipenem, colistina (COL), tigeciclina, amikacina, ceftazidima (en monoterapia y en combinación con 4 mg/l de avibactam).

Resultados

De las 187 cepas de AB seleccionadas (no productoras de betalactamasas de amplio espectro y no resistentes al carbapenem, n = 4; productoras de betalactamasas de amplio espectro, n = 7; OXA-23, n = 105; OXA-58, n = 8; OXA-143, n = 2; IS Aba1-blaOXA-66, n = 1; IMP-1, n = 12; y NDM-1, n = 48), el 14% (n = 26) fueron inhibidas por < 4 mg/l de SUL en monoterapia. Solo 10 de 116 (9%) de las cepas productoras de OXA y ninguna de las productoras de NDM fueron susceptibles a SUL (CIM < 4 mg/l). Solo en 9 aislados se detectaron betalactamasas de espectro reducido, como TEM-1, un contribuyente común a la resistencia a SUL en *Acinetobacter*; 8 aislados también produjeron OXA-23 y 1 produjo OXA-58.

Un total de 17 cepas sintetizaron betalactamasas de amplio espectro, resistentes a carbapenémicos. Las CIM de SUL mostraron una distribución bimodal: el primero de 16 mg/l, correspondiente a las cepas productoras de OXA, y el segundo, posiblemente por encima del valor evaluado más alto (> 64 mg/l), debido a las cepas productoras de NDM.

Acinetobacter baumannii es un microorganismo adquirido en el ámbito intrahospitalario, habitualmente resistente a múltiples fármacos.

Prueba de sensibilidad a SUL/avibactam en cepas clínicas de AB

El 69% de las cepas aisladas de *Acinetobacter* fueron inhibidas por 4 mg/l de SUL cuando se combinaron con 4 mg/l de avibactam. El 91% de las cepas productoras de OXA mostró una CIM igual o menor de 4 mg/l para la combinación de SUL/avibactam. Las cepas productoras de NDM mostraron una reducción en las CIM de SUL debido al agregado de avibactam, aunque con excepción de un caso, en los restantes, las CIM fueron superiores a 4 mg/l. Las CIM de SUL/avibactam también mostraron una distribución bimodal, con desplazamiento hacia CIM más bajas: el de 2 mg/l (3 veces menor en comparación con SUL solo) correspondió a los productores de OXA y, el de 32 mg/l, a los productores de NDM. La CIM⁵⁰ y la CIM⁹⁰ de SUL/avibactam fue de 2 y 4 mg/l para los aislados productores de OXA, en

comparación con 16 y 64 mg/l, respectivamente, para SUL solo. Entre los productores de NDM, los valores de CIM⁵⁰ y CIM⁹⁰ > 64 mg/l para SUL solo disminuyeron a 32 y 64 mg/l, respectivamente, para SUL/avibactam.

Discusión y conclusión

La disminución promedio de la CIM de SUL por avibactam fue de 3 veces para las cepas no productoras de betalactamasas de amplio espectro y no resistentes a carbapenémicos, de 4 veces para las productoras de betalactamasas de amplio espectro, de 3 veces para las productoras de OXA-23, de 2.4 veces para las productoras de otras OXA, de 2.4 veces para las productoras de IMP-1 y de 2 veces para las cepas productoras de NDM.

Un total de 159 (89%) de las cepas mostró una disminución igual o de más del doble en la CIM de SUL por el avibactam: 80% para las cepas productoras de NDM, 92% para las productoras de IMP-1, 91% para las productoras de OXA, 100% para las productoras de betalactamasas de amplio espectro y 60% para las no productoras de betalactamasas de amplio espectro, no resistentes a los carbapenémicos.

El sulbactam en combinación con avibactam tiene una fuerte actividad antibacteriana contra diversos aislados de *Acinetobacter baumannii*, incluso los productores de oxacilinas.