



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

***Acinetobacter baumannii*, UN PATÓGENO DE CRECIENTE INTERÉS NOSOCOMIAL**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

BARBARA CAROLA VERA ORTIZ



CDMX

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Profesor Raúl Garza Velazco
VOCAL:	Profesor Abel Gutiérrez Ramos
SECRETARIO:	Profesor Adriana Guadalupe Mejía Chávez
1er. SUPLENTE:	Profesor Alejandro Camacho Cruz
2° SUPLENTE:	Profesor Javier Fernández Torres

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA Y DIVERSAS BIBLIOTECAS DEL SECTOR SALUD

ASESOR DEL TEMA:

QFB. Raúl Garza Velazco

SUSTENTANTE:

Barbara Carola Vera Ortiz

Hoy estoy en el lugar que debo gracias a todos los que creyeron en mí y agradezco a aquellos que no lo hicieron porque me impulsaron a ver que soy más fuerte de lo que pensé.

A ustedes Diego e Ian que me acompañan en cada paso, me muestran el camino y me motivan a nunca darme por vencida, son mi motor, mi motivo y mi vida. Los amo por siempre y para siempre.

A mi mamá, hermanas y sobrinos que siempre han estado a mi lado compartiendo cada logro, cada tropiezo y cada locura (y vaya que he vivido varias).

A mis amigos que jamás me soltaron, que se convirtieron en mi familia por elección y me brindaron más que una amistad sincera.

A ustedes, Alfonso (Q.E.P.D.), Profesor Raúl, Juan Carlos, Willy (mi princesa hermosa), mis ángeles en esta vida que creyeron en mí y me dieron la oportunidad de ver que tan grandes son mis alas para volar.

A ti, que aunque ya no compartimos el camino, siempre formarás parte importante de mi vida, me regalaste lo más valioso que pude sentir crecer en mí. Gracias por todo y por tanto.

Hoy me he convertido en la mejor versión de mí y trabajaré porque este cambio perdure y sea una constante.

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS	5
3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS	6
4. IMPORTANCIA CLÍNICA	11
4.1. Infecciones del tracto respiratorio inferior.....	12
4.2. Infecciones del torrente sanguíneo	13
4.3. Infecciones en piel y tejidos blandos.....	14
4.4. Infecciones del tracto urinario	14
4.5. Meningitis.....	15
4.6. Epidemiología	15
5. PRINCIPALES FACTORES DE VIRULENCIA DE <i>A. baumannii</i>	17
5.1. Modelos para estudio de la virulencia.....	17
5.2. Proteínas de membrana externa (porinas).....	21
5.3. Envoltura celular (LPS y cápsula).....	22
5.4. Enzimas	23
5.5. Producción de biopelículas y detección de quorum	24
5.6. Movilidad.....	25
5.7. Adquisición de micronutrientes	25
5.8. Sistemas de secreción proteica	26
5.9. Vesículas de la membrana externa.....	27
6. DEFENSA INMUNOLÓGICA CONTRA EL MICROORGANISMO	28
6.1. Estudios más recientes in vivo	30
7. TRATAMIENTO.....	34
8. MECANISMOS DE RESISTENCIA EN <i>A. baumannii</i>	38
8.1. β -lactamasas.....	38
8.1.1. Ambler clase A.....	38

8.1.2.	Ambler clase B.....	38
8.1.3.	Ambler clase C	39
8.1.4.	Ambler tipo D	39
8.2.	Mecanismos no enzimáticos de resistencia a los β -lactámicos.....	39
8.3.	Tetraciclinas y gliciliclinas	40
8.4.	Fluoroquinolonas.....	41
8.5.	Aminoglucósidos	41
8.6.	Macrólidos	42
8.7.	Polimixinas	42
9.	TERAPIA ACTUAL.....	43
9.1.	Terapias de combinación.....	45
10.	OPCIONES TERAPÉUTICAS FUTURAS.....	47
10.1.	Péptidos antimicrobianos.....	47
10.2.	Fototerapia	47
10.3.	Bacteriófagos	48
10.4.	Vacunación activa y pasiva	49
10.5.	Secuestro de metales.....	49
10.6.	Citocinas y modulación de patrones de reconocimiento.....	50
11.	CONCLUSIONES.....	51
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54

1. INTRODUCCIÓN

Acinetobacter baumannii es actualmente una de las principales causas de mortalidad en pacientes internados en los hospitales de todo el orbe. En 2003, durante la guerra de Irak se presentó una gran cantidad de soldados heridos en combate que fallecieron por infecciones ocasionadas por este microorganismo.

En aquel entonces poco o nada se sabía sobre los factores de virulencia del microorganismo pero, hoy en día, es claro que su patogenicidad representa una característica intrínseca en numerosas cepas, dada la afectación que provocan en nuevos grupos de pacientes nosocomiales quienes presentan heridas o se encuentran inmunocomprometidos (1).

Los análisis genómicos recientes han identificado un importante número de factores de virulencia en *A. baumannii*, incluidas varias porinas involucradas en su adherencia, invasión y persistencia, así como sus *pili* y la hemaglutinina filamentosa, que fortalecen su adherencia y promueven la formación de biopelículas, carbohidratos capsulares para su supervivencia *in vivo*, lipopolisacáridos (LPS) modificados y fosfolipasas, que le confieren resistencia al suero, diversas moléculas para procurarse hierro, zinc y manganeso y otros diversos factores que ocasionan la muerte de las células y tejidos humanos.

Al margen de lo anterior y más allá de la capacidad de las cepas de esta especie para originar infecciones de heridas, pulmonares y sanguíneas, un hecho que proyecta su especial peligrosidad reside en la dificultad para tratar las afecciones que ocasiona al humano, en virtud de que presenta una gran resistencia intrínseca y extendida a los antimicrobianos, que ha obligado a su clasificación como XDR (por extensamente drogo-resistente).

Adicionalmente, su tolerancia a los desinfectantes y a las condiciones adversas ha contribuido al cierre de áreas completas dentro de los nosocomios y al de hospitales enteros, a fin de impedir su propagación entre los enfermos y el propio personal.

El presente trabajo aborda los temas asociados las principales características microbiológicas de *A. baumannii*, así como sus más sobresalientes factores de virulencia, las enfermedades más frecuentes que ocasiona al humano y los regímenes terapéuticos utilizados para tratar de contender con él dentro de los hospitales.

2. OBJETIVOS

- Describir los aspectos más importantes asociados a las infecciones intrahospitalarias ocasionadas por *Acinetobacter baumannii*, subrayando las vías de transmisión y la sintomatología.
- Señalar las propiedades microbiológicas de *A. baumannii* y sus principales factores de virulencia conocidas al día de hoy.
- Describir los tipos de respuestas con que el sistema inmune humano trata de contener el crecimiento de *A. baumannii* y los que tienen que ver con el progreso de la enfermedad y el deceso de los pacientes.
- Indicar los antibióticos más utilizados para contener el crecimiento y diseminación de *A. baumannii* y sus principales mecanismos para adquirir resistencia, sin duda uno de los aspectos fundamentales que determinan su persistencia en las unidades de terapia intensiva y otras áreas intrahospitalarias.

3. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

El género *Acinetobacter* consta de cocobacilos cortos pleomórficos Gram negativos, inmóviles, aerobios estrictos, catalasa positiva, oxidasa negativa y no fermentadores; su contenido de G+C en el DNA es de 39 al 47% el tamaño de sus colonias es variable(0.5-3.0mm de diámetro) (2).

En general, a sus especies se les localiza en ambientes húmedos, incluyendo el suelo y barro húmedo, humedales, estanques, plantas de tratamiento de agua, granjas de peces, aguas residuales y agua de mar. Las cepas ambientales a menudo evidencian mecanismos de resistencia a antibióticos como las carbapenemasas y β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs), por lo que fungen como un importante reservorio ambiental de elementos de resistencia transferibles a las cepas clínicamente relevantes (3).

Algunas especies medicamente relevantes tales como *A. calcoaceticus*, *A. Iwoffii*, *A. nosocomialis* y *A. pittii* también han sido ubicadas en los vegetales, carne, productos lácteos y piel humana, mostrando su reconocido repertorio extensivo de resistencia a los antibióticos. Además, numerosas cepas de *A. baumannii* que cuentan con una extensa resistencia a los antimicrobianos se les puede encontrar en varios tipos de ganado, lo que supone múltiples rutas ambientales de transmisión hacia a la población humana (4).

La taxonomía asociada a esta especie se menciona a continuación:

Reino: *Bacteria*

Sub-reino: *Negibacteria*

Filum: *Proteobacteria*

Clase: *Gammaproteobacteria*

Orden: *Pseudomonadales*

Familia: *Moraxellaceae*

Género: *Acinetobacter*

Especie: *baumannii*

A pesar de que el género *Acinetobacter* agrupa a más de 50 especies, a la mayoría de ellas se les considera clonas ambientales no patógenas. De hecho, las que más comúnmente causan infecciones en humanos son *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* y *A. Iwoffii*, aunque no debe descartarse a *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii*, *A. schindleri*, *A. ursingii*, las cuales también se han reportado ocasionalmente como patógenos (2).

La clasificación original de Bouvet y Grimont se elaboró con base en reacciones de hibridación del DNA, distinguiendo 12 grupos de genopecies, algunas de las cuales recibieron los nombres formales de *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii* y *A. Iwoffii*. Sin embargo, en 2019, con fundamento en el trabajo de Vijayakumar, la cantidad de especies de *Acinetobacter* ascendió a 59, once con nombres definidos y quince solamente con una detallada descripción. Particularmente, el denominado complejo *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* (complejo ACB) comprende 4 especies: *A. calcoaceticus* (especie genómica 1), *A. baumannii* (especie genómica 2), *Acinetobacter pittii* (antes especie genómica 3) y *Acinetobacter nosocomialis* (antes especie genómica 13 TU) y sus integrantes se encuentran estrechamente relacionados, lo que hace especialmente complicada su diferenciación fenotípica. Recientemente, dos nuevas especies, *A. seifertii* y *A. dijkshoorniae*, fueron incluidas en el complejo ACB, razón por la cual en la actualidad se afirma que dicho complejo abarca cinco especies asociadas a infecciones humanas y una más a la que sólo se le reconoce como ambiental (*A. calcoaceticus*) (10).

Las infecciones por *Acinetobacter* se han propagado rápidamente dentro de los hospitales de todo el mundo, coincidiéndose en que la mayor densidad de ellas ocurre en las unidades de cuidados intensivos (ICUs) (6).

Bajo condiciones carentes de humedad, *A. baumannii* sufre cambios morfológicos, incluyendo una más gruesa pared celular, lo que probablemente contribuya a su impresionante resiliencia sobre las superficies ambientales. Los resultados de numerosas investigaciones han demostrado que *A. baumannii* permanece viable en las unidades hospitalarias durante meses o años, sobre todo en las superficies sólidas, lo que subraya las dificultades para eliminarla del medio nosocomial (7).

Por lo que respecta al aislamiento del género, los medios sólidos más utilizados con propósitos diagnósticos son el agar sangre de ovinos y el agar tripticaseína-soya los cuales, una vez sembrada la muestra, se incuban a 35°C en aerobiosis durante 24-72 h. Las colonias de estos microorganismos son blanco-grisáceas y presentan aspecto mucoso (7).

La identificación de *Acinetobacter* al nivel de especie mantiene sus consabidas complicaciones, principalmente cuando se emplean métodos fenotípicos basados en la temperatura de crecimiento, hemólisis, acidez a partir de glucosa y utilización de diversas fuentes de carbono; el microorganismo es no fermentador, oxidasa negativa, movilidad negativa y su metabolismo es oxidativo (5).

Por tal motivo, los laboratorios con mayores recursos prefieren identificarla mediante métodos moleculares, con base en la hibridación DNA-DNA, secuenciación del rRNA 16S y espectrometría de masas (MALDI-TOF), la última de las cuales es cada vez más empleada. Además, actualmente ocurre una transición de la metodología tradicional de tipificación hacia los enfoques basados en la secuenciación total del genoma, los cuales son especialmente útiles para efectuar la clasificación epidemiológica de *Acinetobacter*. La elección de tales métodos muestra una mayor confiabilidad respecto de la tipificación convencional y promete transformarse en una futura herramienta

para llevar a cabo el control de infecciones y, simultáneamente, las investigaciones epidemiológicas (8).

Un biomarcador de confianza para la especie *A. baumannii* es el gen *bla_{OXA-51-like}*, localizado en el cromosoma bacteriano; este gen muestra poca susceptibilidad a la acción de los carbapenémicos y su detección es confiable para efectuar la diferenciación de *A. baumannii* respecto del complejo ACB. Los estudios más exitosos sobre este particular corresponden a Turton y cols. (9).

La identificación de *A. baumannii*, *A. pittii* y *A. nosocomialis* continúa representando una importante dificultad en buena parte de los laboratorios, aun cuando se trata de las tres especies clínicas más relevantes de *Acinetobacter*, ya que se encuentran implicadas en la mayoría de las infecciones nosocomiales y en las adquiridas entre la comunidad. No obstante, diversos análisis de datos clínicos y de los estudios realizados en modelos animales han demostrado que *A. baumannii* constituye la especie más virulenta del género (3).

Tabla 1. Pruebas de identificación en *Acinetobacter*

GENOSPECIES ^{1 2 3}																
CARACTERÍSTICA	1	2	3	4	5	6	7	8/9	10	11	12	13	14	15	16	17
Crecimiento a 44°C	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Crecimiento a 41°C	-	+	+	+	90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Crecimiento a 37°C	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	89	+	+	+	75
Ácido de D-glucosa	+	95	+	60	-	50	-	6	+	-	40	+	+	-	-	-
Hidrólisis de gelatina	-	-	-	96	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Utilización de:																
DL-lactato	+	+	+	-	+	-	+	99	+	+	+	+	+	+	+	+
DL-4-aminobutirato	+	+	+	+	90	-	35	40	+	+	+	11	+	-	25	+
trans-aconitato	+	99	+	52	-	-	-	-	-	-	-	11	67	-	-	50
Citrato	+	+	+	90	82	+	98	-	+	+	-	+	+	+	+	+
Glutarato	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+
Aspartato	+	+	+	64	40	66	61	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Azelato	+	90	+	-	-	-	-	+	50	25	+	-	+	-	-	-
D-alanina	+	95	95	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	75	+
L-histidina	+	98	94	96	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+
D-malato	-	98	+	96	+	66	20	60	+	+	-	+	+	+	+	+
Histamina	+	98	85	-	-	-	15	-	-	-	+	11	+	-	50	50
L-fenilalanina	-	-	-	-	-	-	-	-	75	+	-	-	-	-	-	-
Fenilacetato	+	87	66	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

¹ Números de las genopecies según Bouvet y Grimont.

² Especies: 1 = *A. calcoaceticus*; 2 = *A. baumannii*; 4 = *A. haemolyticus*; 5 = *A. junii*; 7 = *A. johnsonii*; 8/9 = *A. lwoffii*; 12 = *A. radioresistente*.

³ Símbolos: + = todas las cepas positivas; - = todas las cepas negativas; las cantidades indican los porcentajes de cepas positivas

4. IMPORTANCIA CLÍNICA

Acinetobacter baumannii es resistente a las condiciones ambientales extremas y a múltiples clases de antibióticos, pudiendo sobrevivir y propagarse peligrosamente en los enfermos, lo que sin duda contribuye al incremento de sus altos índices de morbilidad y mortalidad (6). De hecho, se transmite a los pacientes debido a su persistencia sobre las superficies del mobiliario de los hospitales y a la colonización transitoria de las manos de los trabajadores del equipo de salud; sin embargo, también se ha reportado su esparcimiento nosocomial a través de los aerosoles emitidos por pacientes infectados o colonizados (11).

Numerosos estudios previos asociados a los factores de riesgo que predisponen a la infección por *A. baumannii*, han proporcionado datos interesantes acerca de los motivos que desencadenan el problema, destacando los largos periodos en las unidades de cuidados intensivos (ICU), la simple hospitalización o estadía en ICUs, la previa terapia antimicrobiana, la ventilación mecánica, la inserción de diversos dispositivos (catéteres permanentes, tubos endotraqueales o nasogástricos), la edad avanzada, cirugía mayor o de emergencia, bajo peso al nacer o en prematuros, diálisis y los lapsos prolongados con nutrición total parenteral o lípidos intravenosos. En los años recientes, las infecciones por este agente causal incluyen al tracto respiratorio, torrente sanguíneo, piel y tejidos blandos, tracto urinario y sistema nervioso central, lo que supone una problemática mayor en las instituciones de salud (12) (13).

Si bien es claro que *Acinetobacter* provoca principalmente infecciones en los pacientes inmunocomprometidos, las predisposiciones predominantes residen en la fuerza de colonización de las cepas, la selección clonal por exposición a antibióticos de amplio espectro, la ruptura de las barreras anatómicas, la instalación de catéteres o tubos endotraqueales y las lesiones traumáticas o quirúrgicas previas en piel y tegumentos. A este respecto, se trata de un patógeno oportunista cuyas infecciones clínicas se originan en defectos de las defensas anatómicas del hospedero y en la alteración de su microbiota habitual, debida a la exposición a diversos antibióticos de amplio espectro (14).

Por su parte, la neumonía y la bacteriemia adquiridas entre la comunidad suelen ocurrir particularmente en climas calientes y húmedos tropicales; de hecho, la invasión bacteriana parece mostrar una predilección estacional. El sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS por sus siglas en inglés) estableció que entre 1987 y 1996, el índice de infecciones por *Acinetobacter* en EUA se incrementó 54% entre julio y octubre, al compararse con el lapso noviembre a junio. Frecuentemente, los humidificadores y baños de agua se han visto implicados como reservorios ambientales, estimándose que su alto nivel de humedad influye como facilitador del crecimiento y permanencia de la bacteria (15).

4.1. Infecciones del tracto respiratorio inferior

La neumonía asociada a ventiladores (VAP) por *A. baumannii* continúa siendo la causa principal del alto índice de mortalidad en enfermos críticos y representa el 8 al 14% de los casos de esta afección en EUA y Europa, cifras que aumentan hasta 50% en Asia, América Latina y algunos países del Medio Oriente. Investigaciones más recientes realizados en hospitales universitarios, los índices de cepas MDR, XDR y PDR aisladas a partir de pacientes con VAP fueron de 13.3%, 68.3% y 18.3%, respectivamente, predominando en mujeres y enfermos a quienes se sometió a transfusiones sanguíneas o de sus paquetes globulares (16) (17).

Aunque la VAP por *A. baumannii* pareciera ser mayor en pacientes vulnerables, preocupa que la neumonía adquirida entre la comunidad (CAP) por esta especie se ha incrementado notablemente, caracterizándose por su gravedad, alta incidencia de bacteremia y un alto índice de mortalidad, especialmente en regiones tropicales. Al parecer, su predominio reside en los individuos con consumo excesivo de alcohol, diabetes mellitus, tabaquismo y enfermedades pulmonares crónicas (18).

La VAP causada por *A. baumannii* también prevalece en diferentes partes de Australia, Oceanía y Asia, incluidas Taiwán, China y Tailandia. Un reciente estudio desarrollado en China reportó casos de VAP originados por una rara clona de

secuencia tipo 880 que porta el gen *bla*_{OXA-72} codificado en un plásmido; este gen confiere resistencia a los carbapenémicos. La acumulación de evidencia científica acerca del papel de *A. baumannii* en las infecciones del tracto respiratorio debe ser puesta en perspectiva para llevar a cabo una mayor vigilancia y control (19).

4.2. Infecciones del torrente sanguíneo

Los índices de mortalidad debidos a infecciones del torrente sanguíneo por *A. baumannii* alcanzan el 40%, lo que demuestra la virulencia de esta especie. Según un estudio reciente llevado a cabo en un hospital en el noreste de Etiopía, esta especie ocasionó el 9% de las septicemias nosocomiales y su resistencia a ampicilina, piperacilina, meropenem y ciprofloxacina fue de 100% en las dos primeras y de 33.3% y 44.5% para las dos últimas, respectivamente (20).

Por otra parte, de acuerdo con un hospital universitario griego, el microorganismo provocó el 42% de las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes de la UCI; todas las cepas resultaron resistentes a colistina y se asociaron a shock séptico fulminante y a una alta mortalidad. En otra categoría de pacientes sometidos a neurocirugías, alrededor del 13% de las septicemias ocurridas en un periodo de 10 años se atribuyeron a este microorganismo y el 90% de las clonas fueron resistentes a los carbapenémicos (21).

Evidentemente, se considera que tal cantidad de datos ligados al recrudecimiento de la resistencia a fármacos en *A. baumannii*, bien merece establecer que en las infecciones del torrente sanguíneo que aquejan a pacientes gravemente enfermos, se debe hacer énfasis en cuanto a la vigilancia y caracterización de patrones de resistencia antimicrobiana, así como en el urgente reforzamiento de las medidas del control de las afecciones y de los antibióticos prescritos (14).

4.3. Infecciones en piel y tejidos blandos

Acinetobacter baumannii se ha aislado repetidamente de la piel y tejidos blandos, principalmente en pacientes con quemaduras graves, heridas y/o traumatismos severos, como los soldados norteamericanos heridos durante diversos operativos militares y las víctimas de desastres naturales. Una revisión que representa un importante punto de referencia para Davis y cols., mostró infecciones de heridas de guerra y osteomielitis causadas por cepas MDR durante las operaciones militares desarrolladas en Irak entre 2003 y 2005 (22).

Además, se observó que el porcentaje de aislamientos de cepas MDR resultó mayor entre las víctimas de los combates ocurridos en el extranjero (52%) que entre los pacientes locales (20%). Por otra parte, se comprobó que los militares internados en un centro terciario de atención a quemados y los pacientes con infecciones diversas por este microorganismo, se asociaban a comorbidades más graves, estadías prolongadas y alta mortalidad, en comparación con enfermos no infectados. Por tal motivo, se concluyó que, específicamente para el personal militar con heridas de guerra, *A. baumannii* representa un especial desafío terapéutico, lo que obliga a prevenir la colonización de las heridas que no cicatrizan, dada su extraordinaria propensión a que el agente causal desarrolle biopelículas particularmente resistentes a los antimicrobianos (23).

4.4. Infecciones del tracto urinario

Aunque las investigaciones de las infecciones por *A. baumannii* se han enfocado primordialmente al estudio de la neumonía y la septicemia, datos recientes demuestran que una de cada cinco cepas de *A. baumannii* suele aislarse de la orina y/o del tracto urinario. La participación de este microorganismo en las infecciones del tracto urinario (UTIs), se relacionan especialmente con el uso de catéteres urinarios permanentes, estimándose que su frecuencia alcanza el 1.6% de las UTIs adquiridas en las UCI (24).

4.5. Meningitis

La meningitis ocasionada por *A. baumannii* en los hospitales representa una grave amenaza que va en aumento en las unidades de neurocirugía y de cuidados intensivos; su mortalidad fluctúa alrededor del 70%, afectando sobre todo a pacientes con tubos permanentes de ventriculostomía y/o fistulas cerebroespinales que reciben terapia antimicrobiana post-quirúrgica. En 2019, la larga serie de casos de meningitis post-neuroquirúrgica por esta especie, permitió determinar que el 21% de los aislamientos implicados pertenece al fenotipo XDR con sensibilidad única a colistina y tigeciclina (25).

4.6. Epidemiología

Sin lugar a dudas, las infecciones por *A. baumannii* ocurren con mayor frecuencia en las Unidades de Tratamiento Intensivo (UTI), en donde se acostumbra ubicar a los enfermos más delicados y/o con alto nivel de inmunocompromiso.

Un estudio realizado en el Hospital General de México generó datos interesantes, considerándose que esta especie es una de las 5 principales causantes de infecciones intrahospitalarias; su frecuencia aproximada es de 19% y afecta por igual a mujeres y varones con una edad promedio de 50 años. Las infecciones por el microorganismo se adquieren por hospitalización (45%), urgencias (32%) y quirófano (23%) y las comorbilidades sobresalientes previas al internamiento incluyen diabetes (29%), hipertensión arterial (26%), alcoholismo (14%), insuficiencia respiratoria crónica (13%) e inmunodepresión (11%) (26).

Al ingresar a las UTI los pacientes suelen presentar afectación respiratoria y/o nosocomial con choque séptico (46%), insuficiencia respiratoria aguda (19%) y coma (12%). La calificación media de SAPS III es de 61 ± 14 . Ésta se refiere a Simplified Acute Physiologic Score, un concepto que evalúa la gravedad y pronóstico vital de los enfermos que ingresan a una Unidad de Medicina Intensiva, al relacionar la causa de ello, el tipo de patología que ocasionó el ingreso y el estado fisiológico del paciente en la primera hora de estancia en la Unidad. La mortalidad al egreso de la UTI se estima entre 50 y 60%.

Las principales fallas orgánicas que se observan en los enfermos son las respiratorias (88%), cardiovasculares (54%), renales (21%), neurológicas (15%), hematológicas (14%) y hepáticas (7%). El Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM) rebasa el 50% de los casos y su duración promedio es de 5 días (19).

Las muestras a partir de las cuales se aísla comúnmente al microorganismo provienen del tracto respiratorio (67%), sangre (13%) y heridas (12%); otras con menores frecuencias incluyen al líquido pleural y a las puntas de catéteres.

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) representan un riesgo más importante en pacientes de edad avanzada y entre quienes son internados en los nosocomios después de haber recibido tratamiento con medicamentos intravenosos, hemodiálisis (en los recientes 30 días) o simplemente después de haber estado hospitalizados durante al menos 3 días en los últimos tres meses.

En general, la infección por *A. baumannii* también se considera un marcador común de enfermedad subyacente grave y un predictor independiente de mortalidad (19).

5. PRINCIPALES FACTORES DE VIRULENCIA DE *A. baumannii*

Los numerosos estudios realizados sobre los factores de patogenicidad de *A. baumannii* han mostrado que su virulencia para el humano es mayor que el de otras especies, incluidas *A. calcoaceticus*, *A. Iwoffii*, *A. junii*, *A. baylyi* y *A. haemolyticus*. Un trabajo destacó que *A. baumannii* crece mejor a 37°C y que cuenta con una mayor capacidad para sobrevivir a la acción defensiva de los macrófagos, aunque en lo relativo a su resistencia a múltiples fármacos y a su supervivencia a las terapias iniciales inadecuadas, el género no presenta mayores diferencias (27).

Lógicamente, los nuevos y numerosos avances en genética y biología molecular han facilitado la comprensión de la fisiología básica y de los factores de patogenicidad de *Acinetobacter*. Con el objeto de lograr un mayor entendimiento sobre los distintos fenotipos de virulencia del microorganismo, diversos autores han elaborado extensas bibliotecas de transposones mutantes; estos se pueden contrastar con la secuenciación del genoma completo para obtener una proyección confiable de la virulencia y la susceptibilidad a antibióticos (28)(29)(30).

5.1. Modelos para estudio de la virulencia

En años recientes, el análisis de los modelos genómicos, fenotípicos y de infección han impulsado la identificación de los factores importantes de virulencia de *A. baumannii*. El consenso actual apoya estrategias multifactoriales y combinatorias, que involucran a 16 islas de genes asociados a virulencia, lo que significa que este microorganismo destina una considerable fracción de sus genes a la patogénesis. De hecho, los estudios sistemáticos no han logrado definir a un único factor de virulencia responsable de su éxito clínico, determinándose que la clave radica en su gran potencial de adaptación a las distintas regiones anatómicas del humano y a las diferentes estrategias patogénicas sustentadas en su genoma (6)(31).

Si bien los ratones presentan una resistencia intrínseca a las infecciones por *Acinetobacter*, diversos autores prefieren trabajar con esta clase de roedores utilizando modelos artificiales, tales como la infección intraperitoneal (una ruta de entrada clínicamente atípica) o el previo mezclado del inóculo con mucina porcina; ésta representa un cuerpo extraño que desvía la respuesta del sistema inmunológico del ratón hospedero, impidiendo la rápida eliminación del microorganismo. Otros autores transforman a los ratones en neutropénicos provocándoles infecciones previas, lo que hace que el modelo sea cuestionable, ya que se ha comprobado que la mayoría de los humanos afectados por *Acinetobacter* no presenta deficiencia alguna en cuanto a cantidad de leucocitos ni defectos evidentes en la función leucocitaria. De acuerdo con lo anterior, se estima que los resultados obtenidos en ratones deben ser interpretados con cautela (32)(33)(34).

Otros estudios demostraron que los ratones A/J y C3HeB/FeJ son intrínsecamente susceptibles a infecciones intravenosas y pulmonares por algunos aislamientos clínicos de *A. baumannii*. A este respecto, debe considerarse que en los ratones A/J se retrasa el reclutamiento de neutrófilos en los pulmones, debido a que ocurre una baja respuesta de quimiocinas CXC ante la bacteria, lo que explicaría la susceptibilidad de estos roedores a las afecciones del tracto respiratorio inferior (35).

Las ratas también resultan sensibles a las infecciones por el microorganismo, sin necesidad de que se ejerza artificialmente algún debilitamiento previo. Russo y cols encontraron que inoculándoles al patógeno en los pulmones se provoca una neumonía clínica comparable a la del humano, similar en histología, respuesta inflamatoria, daño fisiológico y muerte (36)(37)(32).

El modelo preferido de Peleg y cols es *Galleria*, la larva de la polilla de la cera. Ellos encontraron que *A. baumannii* es más letal para *Galleria* que otras especies bacterianas, incluidas *A. baylyi* y *A. Iwoffii* y que la terapia con antibióticos mejora la supervivencia de la larva infectada (38). Gebhardt y cols demostraron que, para *Galleria*, aún la cepa avirulenta ATCC 17978 de *A. baumannii* es más virulenta que *A. baylyi* (39).

Por su parte, Wand observó que las diferencias entre cepa y cepa, respecto de la formación de biopelículas, podría no estar relacionada con sus respectivas virulencias (40). Sin embargo, después de inducir que las cepas en estudio formarán biopelículas y de destruirlas secuencialmente, encontró que las bacterias sésiles provenientes de la biopelícula manifestaban una mayor virulencia en Gallera que las mismas cepas tomadas directamente del crecimiento planctónico. Es interesante señalar que la fase de crecimiento del microorganismo puede afectar la virulencia de la cepa (39).

Finalmente, también se ha descrito un modelo de virulencia de *Acinetobacter* consistente en larvas de pez cebra. Es importante consignar que las cepas mutantes con virulencia atenuada en este modelo, se manifestaron de la misma manera en ratones siendo erradicados por neutrófilos y macrófagos, demostrando estos puntos en común entre el modelo invertebrado y el basado en roedores en ratones. Es preciso tomar estas observaciones con ciertas reservas, ya que la cepa original de *A. baumannii* (ATCC 17978) se ha adaptado a las condiciones de laboratorio y, por lo general, es altamente virulenta para el pez cebra, pero esencialmente avirulenta en ratones que cuentan con un sistema inmune normal (41).

Adicionalmente, cabe señalar que los modelos animales han resultado muy relevantes para identificar los potenciales factores de virulencia del microorganismo que conducen a lesiones durante las interacciones con su hospedero. De hecho, los ensayos in vitro que incluyen a la adherencia bacteriana a células humanas (por ejemplo, a células epiteliales y/o neumocitos), a invasión celular y a formación de biopelículas no suelen correlacionar con la virulencia in vivo de *Acinetobacter*. Estos resultados subrayan dos puntos importantes para interpretar correctamente los hallazgos: (i) La discrepancia existente entre el fenotipo clínico y los ensayos in vitro; y (ii) La precaución que debe tenerse al usar tales ensayos in vitro para describir o definir los factores de virulencia (42)(43).

Los determinantes de virulencia identificados hasta el momento en *A. baumannii* hasta ahora se analizan a continuación y se resumen en la Figura 1 (7).

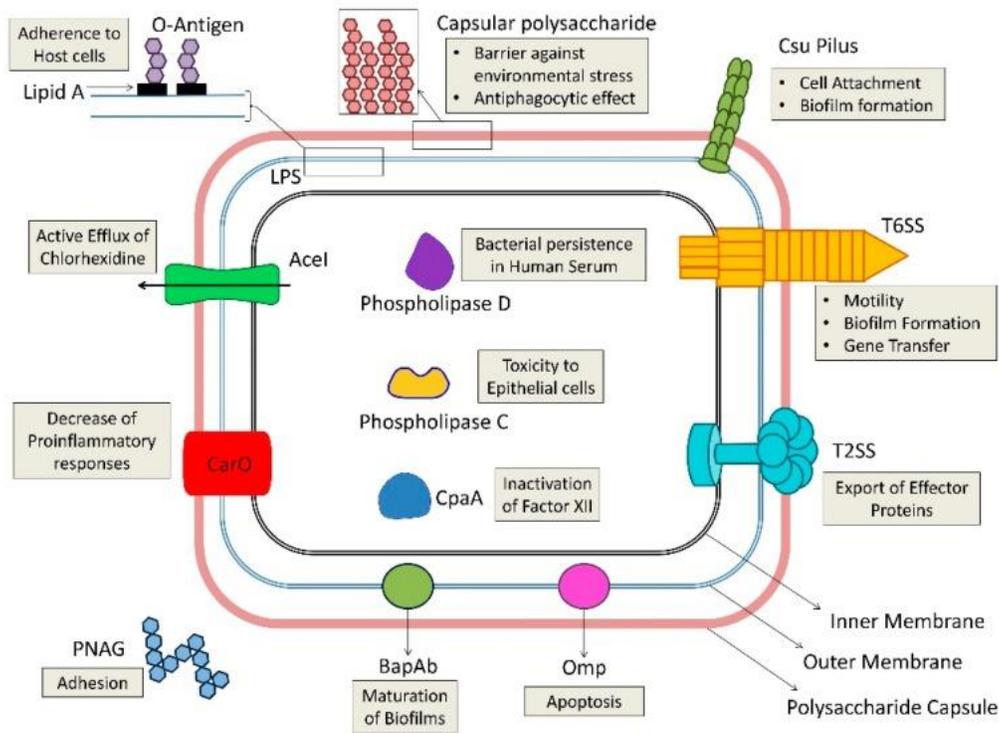


Figura 1 (7). Determinantes de virulencia en *A. baumannii*. La función de cada una es señalada en fuera de la figura. Acel = proteína de eflujo para clorhexidina; *CpaA* = proteasa tipo adamalísina, específica para el glicano; *Csu* = sistema de pili acompañante/acomodador; *LPS* = lipopolisacáridos; *Omp* = proteína de membrana externa; *PNAG* = poli- β -1,6-*N*-acetilglucosamina; *T2SS* = sistema de secreción tipo II; *T6SS* = sistema de secreción tipo VI.

Los nuevos avances en genética y biología molecular han facilitado la comprensión de la fisiología básica y los factores de virulencia de *Acinetobacter*. Diversos autores han elaborado bibliotecas de transposones mutantes para comprender mejor los diversos fenotipos de virulencia del microorganismo; las mencionadas bibliotecas han utilizado la inserción de secuencias de transposones (TnSeq) intentando identificar potenciales determinantes de virulencia. Cuando se combinan la colección actual de mutantes y la secuenciación del genoma, se obtiene una amplia fuente de la proyección de ambos, la virulencia y la susceptibilidad a antibióticos (29).

Paradójicamente, a pesar de la etimología de *Acinetobacter* – del a-kineto, del griego “no móvil”-, las bacterias de este género resultan decididamente móviles; de hecho, la motilidad representa uno de los factores de virulencia adoptados por esta especie (2).

La adición de etanol a los medios de cultivo favorece el crecimiento de *A. baumannii* y su tolerancia a la sal; es decir, la especie desarrolla en presencia de concentraciones inhibitorias de NaCl, lo cual no ocurre en ausencia de alcohol. Éste también origina a cambios evidentes en el proteoma del microorganismo y al aumento de su virulencia en *Galleria* (2). El suero de los individuos alcohólicos debilita la fagocitosis y, por lo tanto, la destrucción del microorganismo. Por lo tanto, el excesivo consumo de etanol es un probable factor de predisposición a las infecciones por *A. baumannii* adquiridas en la comunidad. La enzima bacteriana RecA media la reparación del DNA bacteriano, la resistencia a la desecación, evita la muerte del microorganismo dentro de los macrófagos y contribuye a su letalidad para ratones (2).

Se han propuesto otros numerosos factores potenciales de virulencia, los cuales incluyen a la formación de biopelículas, los mecanismos de adherencia, las características para procuración de hierro, la dinámica de la membrana de polisacáridos, sus fosfolipasas de la membrana exterior, la capacidad para alterar las proteínas de unión a penicilina (PBPs) y las vesículas de membrana externa (OMVs). La proteína A de la membrana externa (OmpA) es de particular interés, ya que se ha asociado a distintas funciones, incluida la adhesión de la bacteria a las células epiteliales del hospedero (44).

5.2. Proteínas de membrana externa (porinas)

Las proteínas de membrana externa de bacterias Gram negativas generalmente tienen una función fundamental en la interacción y adaptación ambiental, y un papel clave en la virulencia (45).

La principal proteína de membrana externa de *A. baumannii* es la OmpA (38 kDa), involucrada en la invasión celular. Además de su función transportadora como porina, OmpA tiene la capacidad de inducir la apoptosis de células del hospedero, formación de biopelículas, diseminación en el torrente sanguíneo e interacción con células epiteliales utilizando principalmente fibronectina del hospedero (46)(44).

Otra interesante proteína de membrana externa es la proteína Omp de 33 a 36 kDa, ya que actúa como canal para agua y su expresión se asocia a la resistencia a antibióticos carbapenémicos (47). Por su parte, la CarO también desempeña algún papel en la resistencia a carbapenémicos y se ha demostrado que el incremento de su expresión retrasa la infiltración de neutrófilos hacia los pulmones, vía la atenuación de la respuesta inflamatoria en tráquea y pulmones, lo que promueve el origen de neumonía severa (48).

5.3. Envoltura celular (LPS y cápsula)

Bajo condiciones de falta de humedad, *A. baumannii* sufre cambios morfológicos, incluyendo la elaboración de una gruesa pared celular, lo que probablemente contribuya a su impresionante resistencia en las superficies ambientales. Los resultados de diversas investigaciones demuestran que la especie permanece viable en las unidades hospitalarias después de meses –incluso años- sobre las superficies sólidas, subrayando que se enfrenta un gran reto para la eliminación de su transmisión ambiental una vez que ha colonizado espacios nosocomiales (49).

La cápsula y la carga negativa de la superficie bacteriana podrían representar la primera función de virulencia de este patógeno, así como su primera defensa contra la destrucción mediada por el complemento, la opsonización y la erradicación por la fagocitosis. Se ha reportado que las cepas hipervirulentas resisten el embate de la respuesta inmune innata, lo cual puede implicar la existencia de fenotipos capsulares mutantes inusuales (37)(50).

El antígeno O polisacárido de los LPS, conjuntamente con los *pili*, suele promover la adherencia a las células del hospedero como primer paso rumbo a la colonización (51).

Más allá de los LPS, la cápsula constituye una importante determinante de virulencia de *A. baumannii*, en virtud de que las unidades repetidas y compactas del azúcar crean una barrera contra las condiciones ambientales tales como la desecación, la desinfección y la fagocitosis, e inclusive, lo protege de la acción de diversos antimicrobianos (52). A pesar de las diferencias entre los azúcares capsulares de *A. baumannii*, ya que ello da lugar a más de 100 tipos distintos, la cápsula resulta muy efectiva para la supervivencia del patógeno durante la infección y reafirma su capacidad para crecer en el suero (53).

La resistencia a la desecación y persistencia en ambientes no húmedos son evidentes, ya que las cepas de *A. baumannii* sobreviven en estas condiciones adversas hasta por 100 días (54).

En general, los estudios acerca de los glúcidos O han empezado a aclarar la estructura química capsular, observándose que ésta protege al microorganismo de las defensas innatas, gracias a que se favorece la elaboración de cadenas cortas y la interacción con aminoácidos cargados negativamente. A tal respecto, este dato podría dar lugar a futuras intervenciones terapéuticas para tratar de eliminar al patógeno.

5.4. Enzimas

Las fosfolipasas suelen ser importantes funciones de virulencia en numerosos microorganismos, si bien los experimentos in vivo con *A. baumannii* no han resultado definitivos en modelos vertebrados. Por lo general, se trata de enzimas hidrolíticas cruciales que suelen mostrar actividad lipolítica sobre los fosfolípidos localizados en el sistema de membranas celulares humanas. Se estima que mientras la fosfolipasa D ayuda a la persistencia del microorganismo en el suero humano (según observaciones realizadas en un modelo murino de neumonía), la fosfolipasa C suele ser tóxica para las células epiteliales (55).

Por otra parte, recientemente se propuso que la enzima CpaA, proteasa tipo adamalislina específica del péptido-glicano, representa un factor de virulencia que inhibe la coagulación sanguínea vía la inactivación del factor XII, con el objeto de disminuir la formación de trombos en los sitios intravasculares y, consecuentemente, favorecer la diseminación de *A. baumannii* (56).

5.5. Producción de biopelículas y detección de quorum

Entre todas las determinantes de virulencia, la formación de biopelículas suele considerarse como la principal característica de patogénesis de *A. baumannii*, dado que también se le relaciona con la multirresistencia a numerosos fármacos (57).

Por definición, las biopelículas son microcomunidades de microbios limitadas por alguna sustancia extracelular, las cuales aportan a las bacterias resistencia al estrés y desecación, así como la capacidad de neutralizar al sistema inmune y la acción de los antibióticos, e inclusive, influyen y regulan la interacción hospedero-*A. baumannii* (55).

Este patógeno se caracteriza por la producción de proteínas BapAb (del inglés biofilm-associated proteins) muy similares a las Bap de *Staphylococcus aureus*, que tienen la capacidad de agregarse para construir la matriz en respuesta a condiciones ambientales de estrés (58). Otro factor que contribuye a la formación de estas estructuras en *A. baumannii* es la producción del exopolisacárido poli- β -1,6-N-acetilglucosamina (PNAG), el cual también es producido por numerosas especies Gram-negativas y resulta esencial para la adhesión y agregación (59).

El *quorum* representa una forma de comunicación bacteriana para mantener la densidad de población, a través de la producción de moléculas señaladoras conocidas como autoinductores. Éstos suponen componentes similares a hormonas, entre las que destacan las lactonas tipo acil-homoserina (AHLs), que son responsables de regular la movilidad, la formación de biopelículas y otras características. El ciclo del *quorum-sensing* en *A. baumannii* incluye inductores

Abal, así como su receptor afín AbaR; el primero está codificado en el gen *abal*, es una proteína que actúa como sensor y funciona como una sintetasa autoinductora que produce moléculas señalizadoras AHL. Por su parte, AbaR funciona como receptor de las AHLs y su participación induce toda una cascada de reacciones, una de las cuales dispara la producción de más AHL, originando una retroalimentación positiva hasta concretarse la formación de las biopelículas (60).

5.6. Movilidad

Paradójicamente y a pesar de la etimología de *Acinetobacter* (a-kineto, del griego “no móvil”), los integrantes de este género definitivamente son móviles, lo que constituye uno de los factores de virulencia adoptados. La movilidad bacteriana contribuye a la capacidad infecciosa en algunas cepas. *A. baumannii* carece de flagelos, por lo que comúnmente la especie es etiquetada como no móvil. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que puede sobrevivir durante el proceso de infección y se extiende sobre las superficies moviéndose mediante espasmos (contracciones), gracias a la contracción y elongación de sus *pili* tipo IV. Además de impulsar la movilidad, los *pili* participan en la propia formación de biopelículas y en la transferencia horizontal de genes (61)(62).

Además, algunas cepas de *A. baumannii* se mueven sobre superficies vivas y no vivas (sin depender de flagelos) a través de otro tipo de movilidad al que se le denomina movilidad asociada a superficies, que también requiere de los *pili* tipo IV, *quorum-sensing*, producción de lipo-oligosacáridos y 1,3-diaminopropano, que en conjunto median la señalización necesaria para el desplazamiento del microorganismo sobre las superficies (63).

5.7. Adquisición de micronutrientes

Sin lugar a dudas, uno de los factores que más contribuye a la persistencia de *A. baumannii* como patógeno nosocomial es su capacidad para capturar sus nutrientes a partir del hospedero, incluyendo al hierro, manganeso y zinc, a fin de

adaptarse a un ambiente limitado en metales. Su principal mecanismo para procurarse hierro se sustenta en cinco moléculas relacionadas con una alta afinidad quelante del metal, conocidas como sideróforos. Además, presenta transportadores y receptores tales como FecA y FecI, que le permiten utilizar los grupos heme. Las cepas con daño en los transportadores de hierro muestran una reducida virulencia por el decremento en cuanto a la producción de biopelículas y la resistencia al estrés oxidativo (64).

En cuanto a procuración de zinc, *A. baumannii* cuenta con un sistema de eliminación muy capaz basado en el transportador ZnuABC y ZigA GTPasa; el primero asegura la captación del metal y, el segundo, ZigA, es responsable del metabolismo del zinc. Como tal, el microorganismo elude a la calprotectina, una proteína del sistema inmune que en forma innata forma complejos con los iones de zinc, manganeso y otros metales divalentes, inhibiendo el crecimiento bacteriano. Las cepas con genes zigA mutantes muestran menor capacidad para diseminarse. Acerca de los mecanismos que el patógeno emplea para superar la carencia de manganeso, estos son menos conocidos, aunque se postula que un transportador perteneciente a la familia de las proteínas asociadas a resistencia a los macrófagos (NRAMP) facilitaría la captación del manganeso y el crecimiento bacteriano en presencia de calprotectina (65)(66).

5.8. Sistemas de secreción proteica

La auto transportadora trimérica (ata) representó el primer sistema de secreción proteica descrito en *A. baumannii* y media la unión bacteriana a los componentes de las matrices humanas, en especial a la colágena, aunque también está implicada en la formación y mantenimiento de películas y en la virulencia de las cepas (65).

Sin embargo, es claro que el microorganismo también posee un sistema de secreción proteica tipo II (T2SS) que exporta múltiples proteínas efectoras. En el proceso de dos pasos, la ruta secretoria general (Sec) o el sistema doble de arginina (Tat) liberan proteínas utilizando una señal de secreción N-terminal a través de la membrana interna del patógeno. A continuación, la mencionada señal

es eliminada y la maquinaria T2SS secreta proteínas plegadas hacia fuera de las células bacterianas (67).

Los efectores T2SS incluyen a las proteínas CpaA, LipA y LipH; LipA y LipH son lipasas que hidrolizan lípidos exógenos, en tanto que la CpaA es una metalo-endopeptidasa que degrada al fibrinógeno y al factor V a través de un mecanismo dependiente de zinc, lo que influye negativamente en las vías de coagulación sanguínea (68).

Como muchas otras bacterias Gram negativas, *A. baumannii* también cuenta con genes que codifican para el sistema de secreción proteica tipo VI (T6SS); éste corresponde a una maquinaria de secreción de múltiples componentes, capaz de inyectar proteínas tóxicas al interior de otras bacterias, que depende de un estrecho contacto previo entre ambas células bacterianas. Esta vía es importante en las infecciones polimicrobianas, ya que permite la liberación de proteínas efectoras con “blanco” en otras bacterias, lo que evita su auto-intoxicación. En *A. baumannii*, T6SS puede afectar a otros géneros bacterianos, produciendo toxinas tipo nucleasas, peptidoglicano hidrolasas o toxinas activas que degradan membrana celular. Es interesante establecer que diversos aislamientos clínicos que presentan T6SS tienen mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, lo que sugiere una ventaja competitiva en cuanto a otros patógenos concomitantes (68) (69).

5.9. Vesículas de la membrana externa

Las vesículas situadas en la membrana externa, sobre las cuales se sabe que protegen a la bacteria contra la inmunidad innata del hospedero, se han estudiado extensamente para conocer su capacidad de proveer mecanismos de secreción o factores de virulencia en *A. baumannii*. Al respecto también existen posibilidades de que *A. baumannii* pudiera, por medio de ellas, adquirir algún factor de virulencia similar a la toxina de otros patógenos humanos como *Vibrio cholerae*. De hecho, la puesta en marcha de la investigación molecular de los mecanismos utilizados por este patógeno para sobrevivir dentro del hospedero y neutralizar el estrés ambiental, podría revelar factores adicionales de patogénesis (70).

6. DEFENSA INMUNOLÓGICA CONTRA EL MICROORGANISMO

Desde sus estudios iniciales, van Faassen y cols reportaron que la neumonía provocada por inoculación intranasal en ratones daba lugar al rápido reclutamiento de neutrófilos en los pulmones; como la infección era erradicada por la respuesta inmune innata, el mencionado reclutamiento de neutrófilos cesaba y pronto la inflamación finalizaba. Por otra parte, la eliminación de los neutrófilos mediada por anticuerpos, lógicamente daba lugar al incremento de la carga bacteriana, originando la diseminación extrapulmonar; sin embargo, la infección continuaba resultando no letal; aunque la inflamación estaba presente, ésta era relativamente leve. La naturaleza no letal de este modelo se debió al uso de una cepa ATCC 17961 que se había adaptado a las condiciones de laboratorio (ATCC 17961) y era resistente intrínsecamente a los ratones C57BL/6 y BALB/c (71).

Similarmente, en el modelo de infección intraperitoneal (en ausencia de mucina porcina), el pre-tratamiento de los ratones con anticuerpos anti-neutrófilos pronto convirtió al mismo inóculo no letal en causante de infecciones letales. Paralelamente se observó que la abrogación de IL-17 A o de la quimiocina derivada de los queratinocitos, ambas poderosas quimioatrayentes de neutrófilos, no alteraban la supervivencia microbiana. Por tal motivo, se concluyó que los neutrófilos, pero no necesariamente sus quimioatrayentes, eran importantes para la defensa temprana contra el patógeno. Lógicamente, es necesario tomar con reserva los resultados obtenidos en este modelo (infección peritoneal en ratones), debido a que es altamente artificial, en virtud de que muy rara vez llega a ocurrir en humanos (72).

Por su parte, el papel de la muerte oxidativa de *A. baumannii* ante la defensa temprana innata del hospedero fue observado por Qiu y cols. Ellos reportaron que el ratón gp91^{phox-/-} (modelo deficiente en iones súper-óxido para estudio de la enfermedad granulomatosa crónica) resultaba hipersuceptible a la infección pulmonar por *A. baumannii*, a diferencia de lo que sucedía en los ratones control. En tal sentido, concluyeron que la producción de súper-óxido era muy importante para la eliminación del microorganismo. A las 4 h de la infección, los ratones

knockout presentaban niveles normales de infiltración de neutrófilos y macrófagos, pero estos eran incapaces de erradicar al patógeno; 24 h después los ratones knockout enfrentaban una carga bacteriana hasta 1,000 veces mayor y manifestaban una marcada inflamación en los pulmones, lo que no sucedía en los ratones control. Finalmente, los ratones knockout morían a las 48 h, cuando los ratones control ya habían resuelto el desafío. Estos resultados fueron de los primeros en sugerir que la reacción inflamatoria contra *A. baumannii* es uno de los mecanismos primarios por los cuales ocurre la muerte del hospedador (35).

Qiu y cols también encontraron que, más allá del papel de los neutrófilos, los macrófagos también son fundamentales en las etapas tempranas, en virtud de que estaban presentes en las muestras de lavados bronquio-alveolares provenientes de los ratones, tanto poco después de la infección como dos horas más tarde, e inclusive, predominaban a las 4 h en los pulmones, alcanzando una proporción de 75% contra el 25% de neutrófilos (73).

Al realizar la depleción de macrófagos con clodronato liposomal, los mismos autores observaron que la densidad bacteriana se incrementaba drásticamente, pero la infección no era letal y los niveles de citocinas eran más bajos en los ratones carentes de macrófagos. Estos resultados subrayan que la densidad bacteriana es sólo un factor más entre los que influyen para que ocurra la muerte y demuestran que la respuesta inflamatoria del hospedador parece crítica para determinar los resultados de la infección: aun si la carga bacteriana es muy alta, el hospedero sobrevive con un daño mínimo cuando la concentración de las citocinas inflamatorias se mantiene baja (73).

El importante papel de neutrófilos y macrófagos en la protección de los ratones parece ser más claro en los estudios realizados en ratones deficientes en la proteína mitocondrial Fus 1. En este modelo, ambos tipos de fagocitos son reclutados eficazmente por los pulmones desde las etapas tempranas de la infección, debido probablemente a la efectiva activación del factor nuclear kappa beta (NF- κ B), el cual estimula la producción de IL-17 A y disminuye la de IL-10. Merced a lo anterior, los ratones knockout presentaron una carga bacteriana más baja en los pulmones (74).

Los LPS del microorganismo inducen citocinas inflamatorias, tales como IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF), tanto en esplenocitos de ratón como en macrófagos humanos, tal como también ocurre cuando se les adicionan LPS de *Escherichia coli*. Los LPS de *A. baumannii* activan la producción de citocinas al interactuar con los receptores TLR4 pero, por razones aún desconocidas, toda la célula bacteriana es capaz de hacerlo por dos vías: TLR4 y TLR2 (75).

Los ratones deficientes en TLR4 muestran una respuesta mínima a los LPS de esta especie cuando ésta es administrada intranasalmente, lo cual se traduce en una menor y más lenta inducción de citocinas y quimiocinas en los pulmones y, por ende, ocurren un ineficaz reclutamiento de neutrófilos y la lenta erradicación del microorganismo. A pesar de que las bacterias alcanzaban una alta densidad a las 24 h de iniciada la infección, los ratones exhibían bajos niveles de citocinas inflamatorias aunque lograban la erradicación de *A. baumannii*. A diferencia de lo anterior, en los ratones deficientes en TLR2 sí se observaba una acelerada inflamación y la rápida erradicación del patógeno (76).

Un estudio posterior se basó en un método alternativo, denominado inyección distante de turpentina, en el que se suprimen las respuestas de citocinas y quimiocinas de los ratones inoculados intranasalmente. La adición de turpentina suprimió la expresión temprana de citocinas y el reclutamiento de neutrófilos, dando lugar a una densidad bacteriana mayor. Sin embargo, los ratones tuvieron una menor alteración neumónica y, por lo tanto, menor daño. Estos hallazgos demuestran que la invasión depende del nivel de citocinas y de la inflamación, más que de la densidad o carga bacteriana; por ello, se afirma que la atenuación de la respuesta de citocinas inflamatorias conduce a un daño menor en el hospedador, a pesar de que se incremente y eleve la densidad bacteriana (76).

6.1. Estudios más recientes in vivo

A fin de aumentar y fortalecer los datos sobre la virulencia del microorganismo, más recientemente se llevaron a cabo interesantes estudios con 40 cepas, las cuales se probaron en un modelo de ratones inmunocomprometidos C3HeB/FeJ

que se inocularon por vía intravenosa; las cepas del microorganismo pudieron dividirse en muy virulentas, menos virulentas y avirulentas, tomando como base su supervivencia y la capacidad para causar sepsis en ratones. La variación del crecimiento in vitro no correlacionó con las diferencias observadas in vivo; sin embargo, sus respectivas densidades bacterianas sanguíneas medidas una hora después de la inoculación, predijeron su letalidad y correlacionaron con su virulencia. Es decir, la magnitud del daño clínico se pudo pronosticar midiendo las cargas bacterianas en sangre, aún antes de que se presentara una sepsis severa (50).

Las cepas hipervirulentas de *A. baumannii* mantuvieron una densidad sanguínea alta (mayor de 10^7 UFC/mL) una hora después de la inoculación, la cual persistió durante 24 h. Contrastando con lo anterior, las cepas cuya carga era 1,000 veces menor después de la primera hora de haberse inoculado, dieron lugar a muy baja erradicación del microorganismo durante las siguientes 23 h. Por último, a la hora de haberse inoculado las cepas avirulentas, éstas alcanzaron una densidad similar a las virulentas dentro de la primera hora, pero sufrieron una disminución de hasta cien veces a las 24 h (50).

En otros hallazgos, la cepa avirulenta ATCC 17978 resultó muy susceptible a la acción del complemento, en tanto que las hipervirulentas y las virulentas resultaron menos sensibles a este factor defensivo del hospedador. El engullimiento y la muerte por macrófagos resultó inversamente proporcional a la virulencia de las cepas. La carga bacteriana de la cepa avirulenta en los pulmones de ratones carentes de macrófagos, complemento o neutrófilos fue modesta, aunque con significativos incrementos en sangre. Al emplearse ratones sin dos de los mencionados tres efectores defensivos antes mencionados, estos exhibieron cargas bacterianas crecientes en sangre, pero el efector defensivo restante logró mantener la densidad por debajo del umbral de letalidad. Finalmente, la triple depleción de los tres efectores defensivos causó que la cepa avirulenta llegara a niveles similares a los alcanzados por la cepa hipervirulenta en ratones normales, provocando el 100% de mortalidad durante las primeras 24 h, debido probablemente a la alta y letal concentración de sus LPS (50).

También se realizó este tipo de estudios con una cepa hipervirulenta (HUMC1) aislada de un paciente que presentó simultáneamente septicemia y neumonía asociada al uso de ventilador mecánico, la cual además era XDR (clínicamente resistente a todos los antimicrobianos, excepto a la colistina). Esta cepa resultó resistente a los tres efectores defensivos del hospedador, los cuales impactaron marginalmente su densidad bacteriana, actuando armónicamente (50)(77).

La inhibición de la producción de LPS en la cepa hipervirulenta HUMC1 no logró retrasar el crecimiento bacteriano pero eliminó su virulencia para ratones, disminuyendo drásticamente las citocinas inflamatorias, la respuesta a la sepsis y la muerte (78).

TLR9, que reconoce motivos CpG en el DNA de bacterias, también desempeñan un papel relevante en la defensa del hospedador contra *A. baumannii*, ya que los ratones a los que se ha eliminado este receptor experimentan alta densidad bacteriana pero respuestas inflamatorias atenuadas que no resultan letales (79).

A partir de estudios como los anteriores, se ha venido integrando una visión general sobre las cepas virulentas de *A. baumannii* (Figura 2). En tal sentido, su patogenicidad parece estar conducida, inicialmente, por su capacidad para evadir el complemento y la fagocitosis, probablemente con fundamento en su cápsula y un considerable desarrollo. Ello determinaría que un gran inóculo infeccioso y la ausencia o reducción de efectores innatos en el hospedero también pudieran representar condiciones para que el balance termine inclinándose en favor del escape microbiano. Una vez que el patógeno ha evadido la inmunidad innata del hospedero, la segunda fase de virulencia sería conducida por los LPS, desencadenando una sepsis mediada por TLR-4 (4).

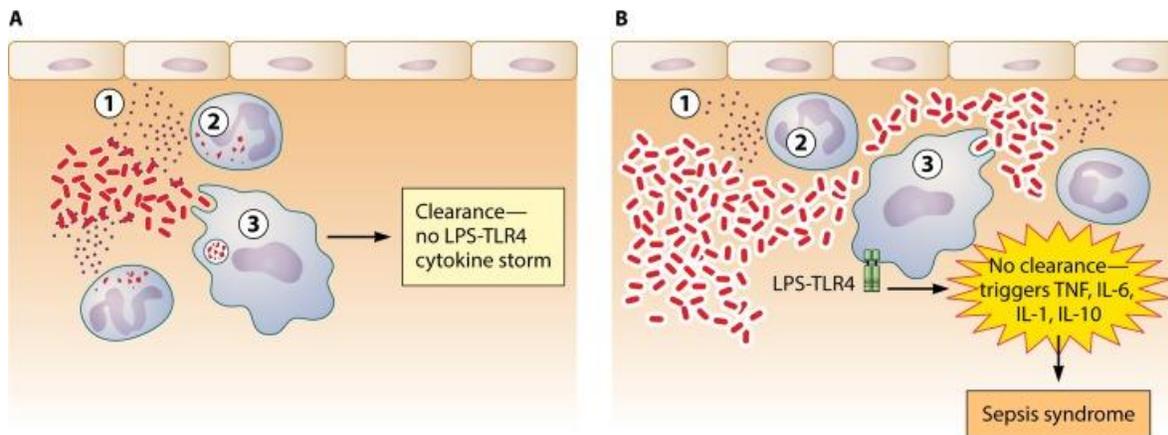


Figura 2. La infección por *A. baumannii* está determinada por dos fases. (A) La eliminación temprana del microorganismo por los tres principales efectores innatos: complemento (círculo 1), neutrófilos (círculo 2) y macrófagos (círculo 3), evitándose la interacción LPS-TLR4 y la subsecuente tormenta de citocinas. (B) si *A. baumannii* sobrevive a la acción de los mencionados efectores innatos y crece, se desencadena la activación sostenida del TLR4 por los LPS, lo que provoca la tormenta de citocinas y el choque séptico. Uno de los mecanismos por el cual el microorganismo puede evitar la eliminación está asociado a la cápsula (señalada como una cubierta más gruesa que circunda a la bacteria) la cual resiste al complemento y al englobamiento fagocitario (78).

7. TRATAMIENTO

Acinetobacter es uno de los diversos géneros Gram negativos que frecuentemente demuestran un fenotipo XDR, al que se le define como resistente a todos los antibióticos sistémicos disponibles, exceptuando a aquellos que resultan menos efectivos y/o más tóxicos cuando se les compara con las drogas de primera línea que se emplean para tratar patógenos susceptibles (77). El sello distintivo del fenotipo XDR consiste en su resistencia a los antimicrobianos carbapenémicos. Las cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos (CRAB, en inglés) tienden a ser XDR, esto es, resistentes a todos los antibióticos, con excepción de las polimixinas, tigeciclinas y algunos aminoglucósidos (33)(14)(80).

El incremento de la resistencia antimicrobiana en *A. baumannii* y la aparición de cepas resistentes a casi todos los fármacos disponibles se considera realmente alarmante. Si bien la resistencia a antibióticos suele no reconocerse como un factor de virulencia tradicional, sí llega a representar el principal conductor de los resultados clínicos, excluyendo a la capacidad del médico, para lograr la muerte del agente causal (3)(4).

La resistencia general de *Acinetobacter* a los antibióticos se debe en parte al muy pequeño número y tamaño de sus porinas ubicadas en la membrana externa. Es decir que, su reducido contenido en porinas de membrana confiere al microorganismo una baja permeabilidad a los antibióticos, de hecho, mucho más baja que en otras bacterias Gram negativas. En adición *Acinetobacter* presenta una baja expresión constitutiva de los más activos sistemas de eflujo (por ejemplo, AdeABC y AdeIJK). Esta combinación de baja permeabilidad a los antimicrobianos y sus sistemas de eflujo le proporcionan resistencia a una amplia gama de antibióticos, lo que resulta en opciones terapéuticas limitadas. Además, *Acinetobacter* posee masivas islas de resistencia en el genoma con un total de hasta 45 genes, sin que ello obste para que pueda adquirir otras entidades genéticas adicionales provenientes de otras especies bacterianas, y la capacidad de desarrollar resistencia a los antimicrobianos durante el curso de la terapia (7).

En tal contexto, el microorganismo presenta resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos usados comúnmente, tales como las aminopenicilinas y las cefalosporinas de primera y segunda generación (2).

Para las cepas susceptibles, la primera línea de terapia consiste en el uso de antimicrobianos carbapenémicos, tales como la combinación imipenem-cilastatina, meropenem y doripenem; el imipenem se ha considerado históricamente como el estandarte de oro para el tratamiento de la VAP por este organismo. Sin embargo, los índices de resistencia a los carbapenémicos en *A. baumannii* han aumentado drásticamente a nivel mundial, provocando que el arsenal de antibióticos se haya restringido y que la práctica clínica se haya dirigido hacia agentes alternativos. Entre estos últimos, la colistina (polimixina E) y la polimixina B se emplean para tratar la bacteremia, la meningitis y el VAP por *A. baumannii*; la colistina tiene como limitantes principales su alto índice de nefrotoxicidad y neurotoxicidad, así como su pobre penetración al tejido pulmonar (81)(82).

Otro agente alternativo es la minociclina, de la cual se notificaron resultados clínicos y microbiológicos para pacientes con infecciones en piel y tejidos blandos y con VAP causadas por *A. baumannii* (83)(84). Por su parte, la Tigeciclina, un antibiótico alternativo para cepas MDR y XDR, también se ha empleado con variables índices de éxito, si bien el conocimiento sobre su actividad *in vitro* continúa siendo limitado (85)(86).

Los aislamientos de *Acinetobacter* pueden mostrar una compleja acción de múltiples mecanismos de resistencia a los carbapenémicos, hasta con la producción natural de oxacilinasas (OXA) y sin producir PBP2a. Las oxacilinasas predominantes (OXA-23, OXA-24 o OXA-51, OXA-58 y OXA-143) son responsables de la mayoría de los fenotipos resistentes a carbapenémicos detectados en EUA, América Latina, Europa, Asia y muchas otras partes del mundo (87)(88)(39).

El género *Acinetobacter* también posee β -lactamasas clase B (metalo- β -lactamasas -MLBs-) las cuales también han originado la emergencia global de

resistencia en este patógeno, destacando IMP, VIM, SIM y NDM; en este último caso, los genes tipo *bla_{NDM}* son encontrados en dos copias de elementos de inserción ISAbal 125 formando un transposon compuesto denominado Tn125. La forma trunca de este transposon compuesto se ha identificado en la familia Enterobacteriaceae, pero *A. baumannii*, lo incluye en forma entera, lo que sugiere fuertemente que *Acetivobacter spp.* fue la fuente original de los genes responsables *bla_{NDM}* antes de su transmisión a otras bacterias Gram *negativas* (89).

Además de las enzimas mencionadas anteriormente, las porinas también contribuyen a la resistencia a los carbapenémicos, sobre todo CarO y OprD, ya que constituyen canales de influjo de los antibióticos carbapenémicos. Una de las características notables del género en la resistencia a los antimicrobianos recae en su flexibilidad y facilidad para transmitirlos, ya que los transposones pueden transmitir mecanismos de resistencia cromosómica a los plásmidos y viceversa, insertando elementos de resistencia preexistentes que incrementan su expresión. Además, la transferencia de transposones de resistencia suele conducir a la acumulación de un gran número de copias (47).

La Figura 3 resume los principales mecanismos de resistencia a antibióticos en *A. baumannii* (7).

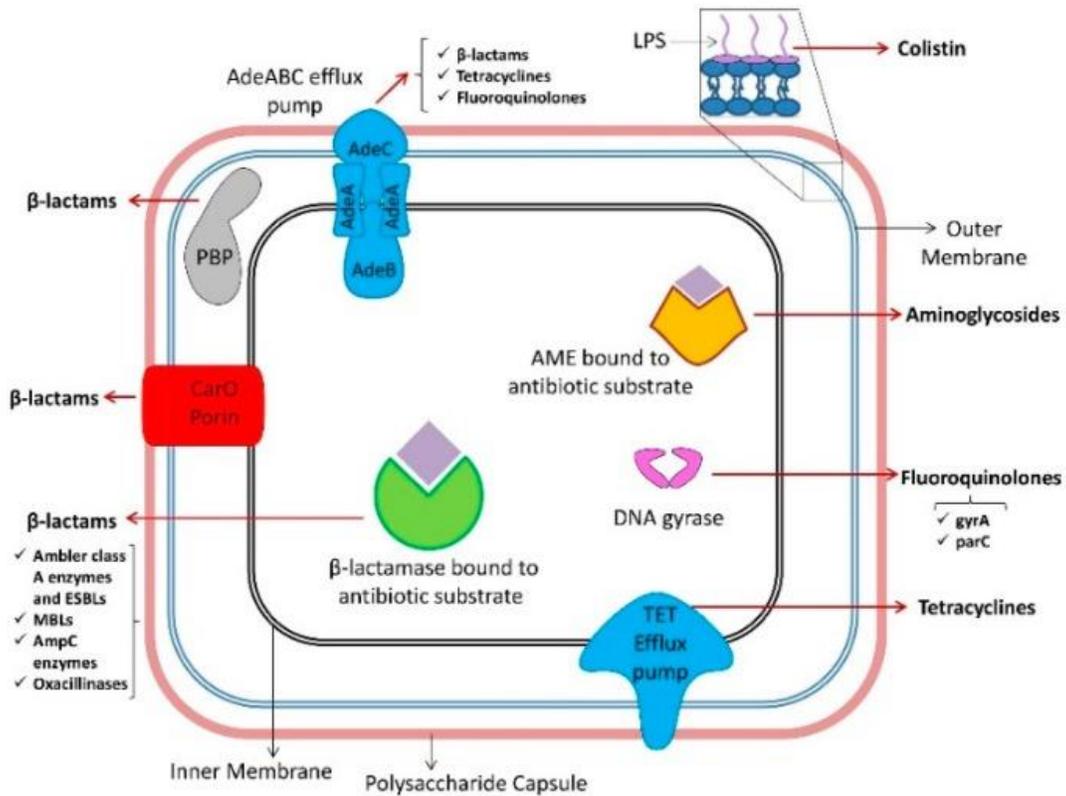


Figura 3. Diagrama de varios mecanismos de resistencia de *A. baumannii* a los agentes antimicrobianos. Enzimas modificadoras de antibióticos, bombas de eflujo, porinas, blancos de fármacos y el antibiótico neutralizado por cada mecanismo de resistencia. AMEs = enzima modificadora de aminoglucósido, AmpC = cefalosporinasas clase C de Ambler; ESBLs = β -lactamasas de espectro extendido; MBLs = metalo- β -lactamasas; LPS = lipopolisacáridos; PBP=proteína de unión a penicilina

8. MECANISMOS DE RESISTENCIA EN *A. baumannii*

8.1. β -lactamasas

El mecanismo más frecuente de resistencia de *A. baumannii* a las β -lactamasas consiste en la hidrólisis enzimática por β -lactamasas; todas las cuatro clases Ambler de estas enzimas se han descrito en este organismo, además de diversas rutas no enzimáticas.

8.1.1. Ambler clase A

Son β -lactamasas dependientes de serina a las cuales inhiben el clavulanato o el tazobactam. Hidrolizan a todas las penicilinas y cefalosporinas con excepción de las cefamicinas. La CTX-M, GES, PER, SCO, SHV, TEM y VEB representan β -lactamasas clase A que se han identificado en *A. baumannii*, si bien algunas como SCO-1 y TEM-1 son de espectro estrecho y la CARB-10, CTX-M-2, CTX-M-15, GES-14, PER-1, PER-7, y SHV-5 se ubican entre las de espectro extendido (ESBLs). Algunas enzimas GES como GES-11 se han detectado en *A. baumannii* (90).

8.1.2. Ambler clase B

Corresponden a metalo- β -lactamasas dependientes de zinc (MBLs), hidrolizan fuertemente a todos los β -lactámicos, incluidos los carbapenem (pero no el aztreonam) y son inhibidas por quelantes de metales como el EDTA y el ácido dipicolínico. La más preocupante de las MBLs es la NDM-1 y la mayoría de los genes MBL adquiridos en *A. baumannii* se localizan en integrones de clase I, que albergan simultáneamente a otros genes de resistencia que actúan sobre los aminoglucósidos. Tales cepas son significativamente más resistentes que las cepas sin integrones, lo que clínicamente implica que el uso de antibióticos puede resultar en una resistencia sobre-expresada hacia otros antibióticos, debido a integrones situados en elementos móviles como plásmidos o transposones que facilitan la transferencia (91).

8.1.3. Ambler clase C

Éstas también se conocen como cefalosporinasas; las cefalosporinasas AmpC son cromosómicas intrínsecas de *A. baumannii* y median la resistencia a cefamicina (cefoxitina y cefotetan), otras cefalosporinas, penicilina y combinaciones de ella con inhibidores de β -lactamasas, aunque no son afectadas por inhibidores de β -lactamasas como clavulanato y sulbactam. El cefepime y los carbapenémicos parecen estables a la presencia de estas enzimas. La secuenciación completa del genoma bacteriano está permitiendo la detección de nuevas variantes alélicas de AmpC codificadas por *bla*_{ADC-196} que recientemente fueron identificadas en aislamientos clínicos de *A. baumannii* obtenidos en China (92).

8.1.4. Ambler tipo D

Son β -lactamasas de clase D u oxacilinasas (OXAs) serina-dependientes y comúnmente hidrolizan a la oxacilina mucho más rápido que a las bencilpenicilinas. Los aislados de *A. baumannii* albergan plásmidos que codifican para las familias OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143 y OXA-235, las cuales han venido apareciendo desde la década de los 80s (93).

Es conveniente mencionar que las enzimas OXA-23 han sido identificadas en numerosas partes del mundo junto con otras carbapenemasas en los aislados clínicos de *A. baumannii*. Por ejemplo, la OXA-23 coexisten con la GES-11 en Líbano y Kuwait; con la NDM-1 en la India; y con la OXA-58 en Túnez. En un estudio realizado en Tailandia, se detectó una cepa de *A. baumannii* con la OXA-23, VIM-2 y NDM1, subrayando la versatilidad de carbapenemasas que pueden ser albergadas por este microorganismo (94).

8.2. Mecanismos no enzimáticos de resistencia a los β -lactámicos

Además de las β -lactamasas, la resistencia a los antimicrobianos β -lactámicos en *A. baumannii* también incluye mecanismos no enzimáticos que incluyen cambios en las proteínas de la membrana externa y bombas de eflujo para múltiples

fármacos. La pérdida de la porina CarO de la membrana externa (29-kDa) se ha asociado a la resistencia a meropenem e imipenem (95).

Adicionalmente, un conjunto de cambios que pueden ocurrir en los genes *carO* y *dacD* así como en la producción de carbapemenasas, han desarrollado resistencia a los carbapenemicos en los aislados clínicos de *A. baumannii*. También se han reportado fenómenos similares que involucran a otras porinas como OmpA, Omp33, OprB, Omp25, OprC y OprD (96).

El sistema de eflujo de múltiples fármacos desempeña un papel importante en la resistencia de *A. baumannii* a los antimicrobianos β -lactámicos. La división-nodulación-resistencia (RND) abarca a toda una familia de bombas tipo AdeABC que actúa sobre un amplio rango de sustratos, incluyendo a las β -lactaminas, aminoglucósidos, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclinas, fluoroquinolonas y trimetoprim. La bomba de eflujo AdeABC presenta una estructura de tres componentes: proteínas de membrana externa (*adeC*), transportadoras de múltiples fármacos (*adeB*) y proteínas de fusión membranal (*adeA*) (97).

8.3. Tetraciclinas y glicilciclinas

Similar a lo que ocurre en otros microorganismos Gram-negativos, la resistencia a la tetraciclina en *A. baumannii* ocurre principalmente vía bombas de eflujo dependientes de energía, atribuyéndose un menor grado de resistencia a los mecanismos de protección ribosomal mediante proteínas codificadas que protegen a los ribosomas bacterianos. Las bombas de eflujo para la tetraciclina en *A. baumannii* se dividen en dos categorías: bombas RND, las cuales son constitutivas e inespecíficas, y las bombas de eflujo Tet, como la TetA que confiere resistencia a la tetraciclina pero no a minociclina o doxiciclina y como la TetB que confiere resistencia a minociclina y tetraciclina; la tigeciclina tiene un mayor espectro de acción que las tetraciclina anteriores, buena penetración y no se ve afectada por las bombas de eflujo (98).

8.4. Fluoroquinolonas

La emergencia de resistencia a las fluoroquinolonas en *A. baumannii* es resultado de mutaciones en las enzimas “blanco” de las fluoroquinolonas, la DNA girasa y la DNA topoisomerasa IV, codificadas respectivamente por los genes *gyrA* y *parC*. Estas mutaciones afectan principalmente a las regiones determinantes de resistencia a las fluoroquinolonas (QRDRs) de las enzimas “blanco”. La resistencia clínicamente significativa a las fluoroquinolonas puede lograrse con una sola mutación simple en *gyrA*, sin embargo, el cambio de un doble aminoácido en ambos genes (*gyrA* y *parC*) produce una resistencia aumentada si se le compara a lo que ocurre con una mutación (99).

Además, el nivel de resistencia moderada a las fluoroquinolonas en *A. baumannii* puede ser resultado de bombas de eflujo codificadas en el cromosoma. Al parecer, los inhibidores de las bombas de eflujo pueden revertir al fenotipo multiresistente en el microorganismo (41)(57).

8.5. Aminoglucósidos

La resistencia a aminoglucósidos en *A. baumannii* se basa en la producción de enzimas que modifican a estos antimicrobianos (AMEs), las cuales se pueden categorizar en varios grupos con diferentes acciones químicas, incluyendo a las acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas. Dichas AMEs alteran los grupos funcionales de los aminoglucósido, debilitando la capacidad de unión del antibiótico a su sitio diana en los ribosomas y los genes que las codifican a menudo se encuentran en integrones clase 1, aunque también se les ha localizado en plásmidos y el cromosoma (100). La acción de las AMEs es selectiva, por lo cual afectan de manera diferente a las moléculas de los aminoglucósidos.

Otro mecanismo de resistencia a aminoglucósido reside en los genes asociados a la metilasa del rRNA 16S, destacando el *arma*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC* y *rmtD*, los cuales alteran el sitio diana de unión del aminoglucósido en la subunidad ribosomal 30S. A diferencia de las AMEs, las metilasas inducen altos niveles de

resistencia a todos los aminoglucósidos empleados clínicamente, incluyendo a la gentamicina, tobramicina y amicacina (101).

8.6. Macrólidos

Si bien la azitromicina muestra una actividad variable contra algunos aislados de *A. baumannii*, esto generalmente no es significativo para claritromicina y eritromicina. La literatura carece de hallazgos de terapias exitosas con macrólidos en infecciones causadas por esta especie; sin embargo, cepas con mutaciones en AbeS evidencian una pequeña bomba de resistencia a múltiples fármacos (SMR), por lo que resultan resistentes a eritromicina y cloranfenicol. Recientemente, en un trabajo realizado en Japón, se reportó una maquinaria transmembranal del complejo tripartita MacA-MacB-ToIC en *A. baumannii*, el cual abarca las membranas interna y externa, representa un único tipo de transportador de macrólidos, determinantes de virulencia, péptidos y elementos de la envoltura celular (102)(103).

8.7. Polimixinas

La polimixina E, también conocida como colistina, es un antiguo antibiótico perteneciente a la familia de las polimixinas. La rápida emergencia de la resistencia de *A. baumannii* a múltiples antibióticos, incluidos los carbapenémicos ha reavivado el interés en la colistina pese a sus efectos adversos, si bien la resistencia a la colistina va en aumento (104).

Los mecanismos primarios de resistencia a la colistina en *A. baumannii* están codificados en el cromosoma e involucran: (i) la adición de fosfoetanolamina (PetN) al lípido A de la membrana externa, alterando su estructura; (ii) la mutación de genes necesarios para la síntesis del lípido A, lo cual conduce a su completa pérdida; (iii) la baja expresión de proteínas de la membrana externa necesarias para aportar estabilidad a la membrana externa; y (iv) la deficiente expresión de los cofactores para la síntesis del LPS (105).

9. TERAPIA ACTUAL

Las dos manifestaciones clínicas más comunes de *A. baumannii* son la neumonía nosocomial y la bacteremia. La primera suele originarse como resultado de aspiración, en particular por la presencia de tubos endotraqueales que crean nidos ideales para la transmisión ambiental del microorganismo, el cual cuenta con una especial capacidad de adherirse al plástico que favorece la probabilidad de crear biopelículas en el dispositivo (106).

La aspiración directa de *Acinetobacter* hacia los alvéolos de pacientes con ventilación mecánica elude las barreras naturales, permitiendo el establecimiento de la infección en el tejido. De manera similar, las infecciones en el torrente sanguíneo por *A. baumannii* suelen ocurrir en presencia de catéteres venosos, centrales o secundarios, instalados para combatir los casos de neumonía extendida. Otro escenario en el cual *Acinetobacter* representa la principal causa de infecciones involucra a las heridas que afectan a los tejidos blandos y los procesos invasivos (107).

Los reportes recientes de fascitis necrotizante por *A. baumannii* o *A. calcoaceticus* también son muy alarmantes, ya que reflejan una mortal convergencia de infecciones virulentas y resistencia a los antibióticos. Estos casos implican típicamente a pacientes inmunocomprometidos, ya sea con VIH, cirrosis hepática, trasplante de órganos o diabetes mellitus (108).

Por su parte, las afecciones adquiridas en la comunidad ocurren con mayor frecuencia en las regiones con ambiente cálido, húmedo o tropical, destacando diversas zonas de Australia, Oceanía y Asia, incluyendo a China, Taiwán y Tailandia. Un hallazgo más reciente ubica a las comorbidades en enfermos con diabetes, daño hepático, cáncer o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aunque con respecto a la pulmonía, figuran el tabaquismo y el excesivo consumo de alcohol (109).

Debido a la peculiar propensión al desarrollo de resistencia a antibióticos en este microorganismo, las estrategias terapéuticas actuales resultan extremadamente limitadas. Los antibióticos β -lactámicos representan la principal elección antibacteriana cuando se trata de cepas susceptibles. Para la adecuada selección de los carbapenémicos se considera su mayor tiempo de permanencia en concentraciones séricas mayores a su MIC. Cuando ésta es mayor de 16 $\mu\text{g/mL}$, es probable que los niveles máximos logrados nunca la excedan; por lo tanto, la infusión extendida debe ser considerada para aislamientos con MICs de 4 a 16 $\mu\text{g/mL}$ (110).

Cuando se trata de cepas resistentes a carbapenémicos, el armamento de antibióticos resulta bastante limitado. En tal contexto, no existe una conclusión en cuanto a tratamientos antimicrobianos óptimos. Una opción para combatir infecciones por XDR es la tigeciclina en proporciones de 2 $\mu\text{g/mL}$ (111).

Las alternativas a la tigeciclina son las minociclina, en virtud de que conservan su actividad antimicrobiana incluso contra cepas resistentes a otras tetraciclinas, aunque ya se ha observado resistencia cruzada (112).

Otra posibilidad de terapias exitosas es el sulbactam (inhibidor de β -lactamasas clase A) aunque su principal desventaja en EUA reside en que solamente disponible en combinación con ampicilina. También pueden emplearse las fluoroquinolonas y aminoglucósidos, si bien no se pueden considerar como principales opciones en terapias empíricas, dados los altos índices de resistencia en su contra. Los aminoglucósidos, la amikacina y la tobramicina ofrecen confiabilidad para aislados susceptibles, aunque el uso prolongado de los aminoglucósidos suele resultar tóxico (113).

Como se mencionó, actualmente las polimixinas suelen ser la última opción de tratamiento para *Acinetobacter* XDR, pero incluyen altos índices de nefrotoxicidad y neurotoxicidad y no presentan una ventana terapéutica viable: sus dosis efectivas también son tóxicas y su penetración en el revestimiento del pulmón es relativamente pobre. Numerosos investigadores han descrito resultados exitosos

en pacientes con neumonía no bacterémica tratados con polimixina nebulizada y algunos resultados favorables en casos de neumonía asociada a ventiladores mecánicos al adicionarse colistina inhalada a la terapia intravenosa (114).

Sin embargo, la colistina puede ser tóxica para los pulmones, pudiendo inducir broncoespasmos, además de que la nefrotoxicidad puede ocurrir con dosis acumulativas (115).

9.1. Terapias de combinación

Dada las limitaciones de la monoterapia para las cepas XDR y la posible aparición de cepas pan-resistentes, la terapia combinada ha ido avanzando como una potencial opción para mejorar los resultados del tratamiento y la posibilidad de prevenir una nueva aparición de resistencia. Para *Acinetobacter* específicamente las revisiones sistemáticas no han encontrado que la terapia combinada sea más efectiva para prevenir el surgimiento de resistencia (116).

Los agentes antimicrobianos utilizados para tratar afecciones por *Acinetobacter* producen selección de resistencia, que a menudo reside en elementos genéticos que se movilizan entre la microbiota habitual y las cepas del microorganismo, incluso cuando se administra más de un antibiótico al paciente. Conceptualmente, a largo plazo se corre el riesgo de acelerar la aparición de resistencia a los distintos fármacos prescritos al mismo tiempo (2).

Las terapias de combinación sin evidencia clara de su pretendido beneficio incluyen colistina-tigeciclina y colistina-carbapenem. Sin embargo, es claro que la terapia de combinación con tigeciclina no debe usarse para tratar aislados con un MIC $\geq 2\mu\text{g/mL}$ (116).

Entre todos los regímenes de combinación, uno de los que parecería más lógico es el colistina-carbapenem, el cual ha demostrado sinergismo múltiple en estudios in vitro, sobre todo cuando los aislamientos presentan resistencia intermedia a los carbapenémicos (por ejemplo, cuando la MIC del carbapenem fluctúa entre 4 y 16

µg/mL). Sin embargo, la terapia de combinación, principalmente con carbapenémicos o sulbactam, parece representar una opción interesante (34).

Finalmente, en casos de neumonía no bacterémica por *Acinetobacter* XDR, al parecer es razonable considerar la adición de colistina inhalada, minimizando la toxicidad y maximizando los niveles liberados en los pulmones, como complemento a las terapias sistémicas con carbapenémicos u otros agentes, vigilando los indicadores de nefrotoxicidad y supervisando al paciente para reaccionar oportunamente en caso de broncoespasmos.

10. OPCIONES TERAPÉUTICAS FUTURAS

10.1. Péptidos antimicrobianos

Los péptidos antimicrobianos representan mecanismos de defensa naturales del hospedero y su función más común consiste en provocar la ruptura de la membrana bacteriana. Las proteínas híbridas de cecropina A-melitina muestran in vitro una importante actividad bactericida contra *A. baumannii*, pero su corta vida media ha limitado su utilidad. Los péptidos derivados de rana y piel de sapo han demostrado una fuerte actividad bactericida; subrayando su potencial, en modelos preclínicos de infecciones en sangre y heridas tratados con A3-APO (una prolina rica en péptidos antibacterianos) mejora la supervivencia de los humanos afectados y disminuye la densidad bacteriana en mayor grado que el imipenem o la colistina. Antes de que la terapia con péptidos pueda utilizarse sistémicamente en forma segura, es necesario garantizar que superan la problemática farmacológica de toxicidad e inactivación, en el contexto de ambientes biológicos tales como el suero, los surfactantes, otros fluidos biológicos y los tejidos (117)(118).

10.2. Fototerapia

En la fototerapia se emplea la combinación de oxígeno, luz infrarroja y un fotosensibilizador (un colorante foto-reactivo no tóxico), a fin de generar especies reactivas de oxígeno que puedan afectar el DNA y destruir la membrana celular del microorganismo. Esta modalidad se limita al uso tópico y conlleva el daño potencial de los tejidos locales dado su alto potencial oxidante. Los estudios involucrados sugieren que la fototerapia puede ejercer un efecto bactericida a través de la ruptura de lipopolisacáridos previa aplicación tópica de tetrapirrol colina, reduciendo 1,000 veces la densidad bacteriana, de acuerdo con lo que ocurre en un modelo de ratón (118)(4).

10.3. Bacteriófagos

En virtud del marcado riesgo de la resistencia a antibióticos y de la falla terapéutica con diversos antimicrobianos, en las dos décadas más recientes se ha renovado el interés por el uso de bacteriófagos capaces de lisar a las bacterias patógenas. Con respecto a *Acinetobacter*, AB1 y AB2 se identificaron en 2010 como los primeros fagos específicos para *A. baumannii* y, desde entonces, se ha detectado la actividad lítica de otros numerosos fagos con actividad contra la especie. Los péptidos de lisina de los mencionados fagos también se han estudiados como tratamiento de infecciones de *A. baumannii* en ratones (119).

Las limitaciones de la terapia con fagos siguen estando vigentes ya que, por ejemplo, se requiere de una identificación muy precisa del fago y el género *Acinetobacter* es excesivamente diverso. Un coctel de múltiples fagos puede ser capaz de superar las limitaciones de cada fago individual. Los estudios realizados con cocteles de múltiples fagos han demostrado la inhibición del crecimiento del agente causal, pero en general sus efectos han sido altamente dependientes de la cepa utilizada de *Acinetobacter* (120).

Más allá de su actividad bactericida, los fagos también cuentan con el potencial para destruir las biopelículas; el AB7-IBB1 y AB7-ABB2 mostraron capacidad de ocasionar la ruptura del 75% de las biopelículas preformadas durante en un estudio.

A pesar de lo prometedores de este tipo de trabajos, la terapia con fagos aún se encuentra lejos de emplearse clínicamente. Las preocupaciones adicionales a la terapia incluyen sus potenciales efectos secundarios sobre la microbiota humana, un posible surgimiento de resistencia a fagos análogo al que existe hacia los antibióticos y la posible respuesta inflamatoria del hospedero contra los fagos. De manera similar, es necesario comprobar la reproducibilidad y la viabilidad a largo plazo de la terapia con fagos, debido a la pronta y rápida eliminación de estos por parte de los macrófagos humanos y la producción de anticuerpos anti-fagos. Sin lugar a dudas, la clarificación del potencial de la terapia con fagos para tratar las infecciones por *Acinetobacter* requiere de importantes estudios adicionales (118).

10.4. Vacunación activa y pasiva

El principal reto en el desarrollo de una vacuna dirigida contra *Acinetobacter* consiste principalmente en la diversidad del género en su conjunto y de las cepas de la especie *A. baumannii* en particular. Se han identificado hasta el momento cerca de 40 serotipos en esta especie y la prevalencia de cada uno aun es prácticamente desconocida (37). En referencia a las proteínas diana, la que más ha atraído la atención es la proteína A de la membrana externa (OmpA), ya que es altamente conservada en los aislados clínicos de *A. baumannii* y presenta varias asas extracelulares que pueden hacer las veces de inmunógeno. La vacuna recombinante con OmpA parece conferir protección contra la sepsis bacterémica dependiente de anticuerpos, encontrándose que a altas dosis induce una respuesta inmune humoral superior, debido a la polarización de la citocina tipo 2. Otro “blanco” prometedor en ratones consiste en la nucleasa altamente conservada NucAb, que reduce marcadamente la carga bacteriana, aunque su mejora de la sobrevivencia resulta menos impresionante. Otra proteína de membrana externa que se ha estudiado es la OmpW, reportándose que aparenta ser efectiva. Sin embargo, el mayor reto de cualquiera de ellas reside en definir a la población de pacientes que presenten un riesgo de infección a corto plazo y lo suficientemente alto para definir ensayos clínicos de tamaño razonable (121)(122).

Contrastando con lo anterior, en la inmunización pasiva los anticuerpos preformados serían administrados a los internos nosocomiales, proporcionándoles una protección inmediata que no tendría que esperar la respuesta linfocítica. En efecto, la transferencia pasiva a ratones con el suero inmune policlonal anti-OmpA, anti-OmpW y/o anti-NucAb, resulta muy efectiva. El reto de la inmunización pasiva podría estar en la identificación de algún anticuerpo monoclonal (de entre una mezcla de varios anticuerpos monoclonales) que sea capaz de cubrir al 90-95% de los aislamientos clínicos de la especie *A. baumannii* (123).

10.5. Secuestro de metales

El secuestro del hierro del hospedero y de otras trazas de metales es otra de las novedosas estrategias con potencial para aminorar la severidad de las infecciones

por *Acinetobacter*. Quelantes de pequeñas moléculas de hierro tienen una evidente actividad in vitro para matar a *Acinetobacter* durante la fase de crecimiento logarítmico (124).

La transferrina es un secuestrador de hierro predominante en la sangre de los mamíferos. A pesar de la muy alta afinidad de los sideróforos bacterianos por el hierro (comparada con la de la transferrina ($\geq 10^{-30}$ M versus 10^{-24} M), las elevadas cantidades de transferrina pueden abrumar y superar a la de los sideróforos bacterianos, provocando que el microorganismo sea incapaz de adquirir suficiente hierro para mantener su viabilidad. Además, la terapia con transferrina intravenosa en ratones infectados por vía intravenosa con la cepa hipervirulenta XDR HUMC1 de *A. baumannii*, resultó en una marcada mejora de la supervivencia (125).

Otro agente secuestrador de metales que ha demostrado tener actividad contra *Acinetobacter* es la calprotectina, una molécula derivada de los neutrófilos del hospedero que secuestra zinc y manganeso inhibiendo el crecimiento de *A. baumannii* in vitro. Estos datos subrayan el potencial del novedoso enfoque que ubica a los secuestradores de hierro y de otros metales para ser aplicados en el futuro como agentes terapéuticos o profilácticos (126)(127).

10.6. Citocinas y modulación de patrones de reconocimiento

Finalmente, buscando la modulación de la inflamación en el hospedero que se desprende de la previa interacción LPS-TLR4, se ha encontrado que la disrupción de TLR4 resulta en una clara resistencia de los ratones a la infección letal causada por la cepa hipervirulenta HUMC1 de *A. baumannii*. Además, como se mencionó previamente, la inhibición de las moléculas de LpxC de *A. baumannii* no altera el crecimiento in vitro, pero anula su virulencia en ratones. Sin duda, el enfoque sobre el desarrollo de pequeñas moléculas para neutralizar los efectos de la interacción LPS-TLR4 durante la infección por *Acinetobacter* podría aportar grandes beneficios terapéuticos (78).

11. CONCLUSIONES

- Las infecciones ocasionadas por *Acinetobacter* se han multiplicado rápidamente dentro de los hospitales del mundo y, sobre todo, en sus unidades de cuidados intensivos (ICUs).
- La extraordinaria adaptación y estructura de *A. baumannii* a las superficies de los mobiliarios se asocia a su prolongada sobrevivencia en las unidades hospitalarias y a la dificultad para lograr su eliminación del medio nosocomial.
- El aislamiento del microorganismo se obtiene en cualquier medio en placa, enriquecido.
- Para una mejor diferenciación del complejo ACB los métodos moleculares la espectrometría de masas y la hibridación proteómica son las mejores opciones en el laboratorio.
- La transmisión del agente causal entre los pacientes hospitalizados obedece a su persistencia en superficies ambientales, a la colonización transitoria de las manos de los integrantes del equipo de salud y a la inhalación de los aerosoles emitidos por los enfermos.
- Las infecciones por *A. baumannii* suelen localizarse predominantemente en el tracto respiratorio, torrente sanguíneo, piel y tejidos blandos, tracto urinario y/o sistema nervioso central. Los principales padecimientos son neumonía, septicemia, infecciones del tracto urinario y meningitis
- Los factores predisponentes de las infecciones causadas por este microorganismo incluyen a las largas estadías en las ICUs, la previa terapia antimicrobiana, ventilación mecánica, instalación de catéteres y tubos endotraqueales o nasogástricos, edades geriátricas, cirugías, diálisis y lapsos prolongados con nutrición parenteral.

- Entre la comunidad, la neumonía y bacteriemia ya se manifiestan y suelen ocurrir en zonas con climas calientes y húmedos tropicales, mostrando una predilección estacional.
- La neumonía asociada a ventiladores (VAP) por *A. baumannii* es la principal causa de muerte en enfermos críticos y representa el 50% de casos de esta entidad clínica en América Latina y diversos países del Medio Oriente.
- Las infecciones del torrente sanguíneo ocasionadas por *A. baumannii* suelen ser resistentes a colistina y carbapenémicos y se asocian al shock séptico fulminante y a alta mortalidad.
- En México, las principales fallas orgánicas que aquejan a los pacientes afectados, son: las respiratorias (88%), cardiovasculares (54%), SDOM (50%) renales (21%), neurológicas (15%), hematológicas (14%) y hepáticas (7%).
- Entre los factores de virulencia de *A. baumannii*, destacan: la porina OmpA, los LPS, cápsula, fosfolipasas, la proteasa CpaA, su capacidad de generar biopelículas, la movilidad (por emisión de pseudópodos) y diversos sideróforos.
- La acción patógena del microorganismo depende inicialmente de su capacidad para evadir el complemento y la fagocitosis, merced a su cápsula y a un denso desarrollo. En la segunda fase, los moduladores son los LPS, los cuales desencadenan la sepsis mediada por TLR-4 y una clásica tormenta de citocinas que compromete gravemente la vida del enfermo.
- La especial resistencia de *A. baumannii* a los antimicrobianos se fundamenta en su baja permeabilidad a los antibióticos y sus eficaces sistemas de eflujo, a sus innumerables islas de resistencia en el genoma y a la efectividad para adquirir otras entidades genéticas, amén de su capacidad para desarrollar resistencia durante las terapias.

- Las proporciones de las cepas MDR, XDR y PDR que son aisladas a partir de pacientes con VAP son de 13.3%, 68.3% y 18.3%, respectivamente, predominando en las mujeres y en los enfermos a quienes se sometió a transfusiones sanguíneas o de sus paquetes globulares.
- Las clonas XDR son resistentes a todos los antibióticos, exceptuando a las polimixinas, tigeciclinas y algunos aminoglucósidos.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bianco A, Quirino A, Giordano M, Marano V, Rizzo C, Liberto MC, et al. Control of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit of a teaching hospital in Southern Italy. *BMC Infect Dis.* 2016 Dec 12;16(1).
2. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. Vol. 21, *Clinical Microbiology Reviews.* Clin Microbiol Rev; 2008. p. 538–82.
3. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Vol. 5, *Nature Reviews Microbiology.* Nat Rev Microbiol; 2007. p. 939–51.
4. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: A century of challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan 1;30(1):409–47.
5. Vijayakumar S, Biswas I, Veeraraghavan B. Accurate identification of clinically important *Acinetobacter* spp.: An update. Vol. 5, *Future Science OA.* Future Medicine Ltd.; 2019. p. 395–2056.
6. Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of a global pathogen. Vol. 71, *Pathogens and Disease.* Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 292–301.
7. Moubareck CA, Halat DH. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen. Vol. 9, *Antibiotics.* MDPI AG; 2020.
8. Šedo O, Nemec A, Křížová L, Kačalová M, Zdráhal Z. Improvement of MALDI-TOF MS profiling for the differentiation of species within the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *Syst Appl Microbiol.* 2013 Dec;36(8):572–8.
9. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the bla OXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species. *J Clin Microbiol.* 2006 Aug;44(8):2974–6.
10. Vijayakumar S, Biswas I, Veeraraghavan B. Accurate identification of clinically important *Acinetobacter* spp.: An update. Vol. 5, *Future Science OA.* Future Medicine Ltd.; 2019.
11. Humberstone J. Airborne assaults. Vols. 2016-December, *TLS - The Times Literary Supplement.* T S L Education Ltd.; 2016. p. 6.
12. Munoz-Price LS, Fajardo-Aquino Y, Arheart KL, Cleary T, DePascale D, Pizano L, et al. Aerosolization of *Acinetobacter baumannii* in a trauma ICU. *Crit Care Med.* 2013 Aug;41(8):1915–8.
13. Djordjevic ZM, Folic MM, Folic ND, Gajovic N, Gajovic O, Jankovic SM. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dev Ctries.* 2016 Oct 1;10(10):1073–80.

14. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Awali RA, Doshi H, Chalana I, et al. Risk factors and outcomes for patients with bloodstream infection due to *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4630–5.
15. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of acinetobacter infections: 1987-1996. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1133–7.
16. Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, Adukauskienė D. Ventilator-associated pneumonia due to drug-resistant acinetobacter baumannii: Risk factors and mortality relation with resistance profiles, and independent predictors of in-hospital mortality. *Med*. 2019 Feb 1;55(2).
17. Jaruratanasirikul S, Nitchot W, Wongpoowarak W, Samaeng M, Nawakitransan M. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Pharm Sci*. 2019 Aug 1;136.
18. Dexter C, Murray GL, Paulsen IT, Peleg AY. Community-acquired *Acinetobacter baumannii*: Clinical characteristics, epidemiology and pathogenesis. Vol. 13, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Expert Reviews Ltd.; 2015. p. 567–73.
19. Jia H, Sun Q, Ruan Z, Xie X. Characterization of a small plasmid carrying the carbapenem resistance gene bla_{oxa}-72 from community-acquired acinetobacter baumannii sequence type 880 in China. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1545–53.
20. Motbainor H, Bereded F, Mulu W. Multi-drug resistance of blood stream, urinary tract and surgical site nosocomial infections of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* among patients hospitalized at Felegehiwot referral hospital, Northwest Ethiopia: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2020 Jan 30;20(1).
21. Tsitsopoulos PP, Iosifidis E, Antachopoulos C, Anestis DM, Karantani E, Karyoti A, et al. Nosocomial bloodstream infections in neurosurgery: a 10-year analysis in a center with high antimicrobial drug-resistance prevalence. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Sep 1;158(9):1647–54.
22. Johnson EN, Burns TC, Hayda RA, Hospenthal DR, Murray CK. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clin Infect Dis*. 2007 Aug 15;45(4):409–15.
23. Dallo SF, Weitao T. Insights into acinetobacter war-wound infections, biofilms, and control. Vol. 23, *Advances in skin & wound care*. Adv Skin Wound Care; 2010. p. 169–74.
24. Di Venanzio G, Flores-Mireles AL, Calix JJ, Haurat MF, Scott NE, Palmer LD, et al. Urinary tract colonization is enhanced by a plasmid that regulates uropathogenic *Acinetobacter baumannii* chromosomal genes. *Nat Commun*. 2019 Dec 1;10(1).
25. Sharma R, Goda R, Borkar SA, Katiyar V, Agarwal S, Kumar A, et al. Outcome following postneurosurgical *Acinetobacter meningitis*: An institutional experience of 72 cases. *Neurosurg Focus*. 2019;47(2).

26. Martínez-Hernández E, David Sánchez-Velázquez L, Rodríguez-Terán G. Tema de investigación. Vol. 30, Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int. 2016.
27. Tayabali AF, Nguyen KC, Shwed PS, Crosthwait J, Coleman G, Seligy VL. Comparison of the virulence potential of *Acinetobacter* strains from clinical and environmental sources. PLoS One. 2012 May 24;7(5).
28. Biswas I. Genetic tools for manipulating *Acinetobacter baumannii* genome: An overview. Vol. 64, Journal of Medical Microbiology. Microbiology Society; 2015. p. 657–69.
29. Wang N, Ozer EA, Mandel MJ, Hauser AR. Genome-wide identification of *Acinetobacter baumannii* genes necessary for persistence in the lung. MBio. 2014 Jun 3;5(3).
30. Knight D, Dimitrova DD, Rudin SD, Bonomo RA, RATHERA PN. Mutations decreasing intrinsic β -lactam resistance are linked to cell division in the nosocomial pathogen *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Jun 1;60(6):3751–8.
31. Sahl JW, Johnson JK, Harris AD, Phillippy AM, Hsiao WW, Thom KA, et al. Genomic comparison of multi-drug resistant invasive and colonizing *Acinetobacter baumannii* isolated from diverse human body sites reveals genomic plasticity. BMC Genomics. 2011 Jun 4;12.
32. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: Human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. Vol. 37, FEMS Microbiology Reviews. FEMS Microbiol Rev; 2013. p. 130–55.
33. Freire MP, de Oliveira Garcia D, Garcia CP, Campagnari Bueno MF, Camargo CH, Kono Magri ASG, et al. Bloodstream infection caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in cancer patients: High mortality associated with delayed treatment rather than with the degree of neutropenia. Clin Microbiol Infect. 2016 Apr 1;22(4):352–8.
34. Kim WY, Moon JY, Huh JW, Choi SH, Lim CM, Koh Y, et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients. PLoS One. 2016 Mar 1;11(3).
35. Qiu H, KuoLee R, Harris G, Chen W. High susceptibility to respiratory *Acinetobacter baumannii* infection in A/J mice is associated with a delay in early pulmonary recruitment of neutrophils. Microbes Infect. 2009 Oct;11(12):946–55.
36. Russo TA, Beanan JM, Olson R, MacDonald U, Luke NR, Gill SR, et al. Rat pneumonia and soft-tissue infection models for the study of *Acinetobacter baumannii* biology. Infect Immun. 2008 Aug;76(8):3577–86.
37. Russo TA, Luke NR, Beanan JM, Olson R, Sauberan SL, MacDonald U, et al. The K1 capsular polysaccharide of *Acinetobacter baumannii* strain 307-0294 is a major virulence factor. Infect Immun. 2010 Sep;78(9):3993–4000.
38. Peleg AY, Jara S, Monga D, Eliopoulos GM, Moellering RC, Mylonakis E. *Galleria mellonella* as a model system to study *Acinetobacter baumannii* pathogenesis and therapeutics. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jun;53(6):2605–9.

39. Gebhardt MJ, Gallagher LA, Jacobson RK, Usacheva EA, Peterson LR, Zurawski D V., et al. Joint transcriptional control of virulence and resistance to antibiotic and environmental stress in *Acinetobacter baumannii*. *MBio*. 2015 Nov 10;6(6).
40. Wand ME, Bock LJ, Turton JF, Nugent PG, Mark Sutton J. *Acinetobacter baumannii* virulence is enhanced in *Galleria mellonella* following biofilm adaptation. *J Med Microbiol*. 2012 Apr;61(4):470–7.
41. Bhuiyan MS, Ellett F, Murray GL, Kostoulas X, Cerqueira GM, Schulze KE, et al. *Acinetobacter baumannii* phenylacetic acid metabolism influences infection outcome through a direct effect on neutrophil chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Aug 23;113(34):9599–604.
42. Lázaro-Díez M, Navascués-Lejarza T, Remuzgo-Martínez S, Navas J, Icardo JM, Acosta F, et al. *Acinetobacter baumannii* and *A. pittii* clinical isolates lack adherence and cytotoxicity to lung epithelial cells in vitro. *Microbes Infect*. 2016 Sep 1;18(9):559–64.
43. de Breij A, Eveillard M, Dijkshoorn L, van den Broek PJ, Nibbering PH, Joly-Guillou ML. Differences in *Acinetobacter baumannii* strains and host innate immune response determine morbidity and mortality in experimental pneumonia. *PLoS One*. 2012 Feb 8;7(2).
44. Schweppe DK, Harding C, Chavez JD, Wu X, Ramage E, Singh PK, et al. Host-Microbe Protein Interactions during Bacterial Infection. *Chem Biol*. 2015 Nov 19;22(11):1521–30.
45. Lin J, Huang S, Zhang Q. Outer membrane proteins: Key players for bacterial adaptation in host niches. Vol. 4, *Microbes and Infection*. *Microbes Infect*; 2002. p. 325–31.
46. Smani Y, McConnell MJ, Pachón J. Role of fibronectin in the adhesion of *Acinetobacter baumannii* to host cells. *PLoS One*. 2012 Apr 13;7(4).
47. Smani Y, Dominguez-Herrera J, Pachón J. Association of the outer membrane protein omp33 with fitness and virulence of *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dis*. 2013 Nov 15;208(10):1561–70.
48. Sato Y, Unno Y, Kawakami S, Ubagai T, Ono Y. Virulence characteristics of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates vary with the expression levels of omps. *J Med Microbiol*. 2017 Feb 1;66(2):203–12.
49. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Vol. 42, *Clinical Infectious Diseases*. *Clin Infect Dis*; 2006. p. 692–9.
50. Bruhn KW, Pantapalangkoor P, Nielsen T, Tan B, Junus J, Hujer KM, et al. Host fate is rapidly determined by innate effector-microbial interactions during *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Infect Dis*. 2015 Apr 15;211(8):1296–305.
51. Haseley SR, Pantophlet R, Brade L, Holst O, Brade H. Structural and serological characterisation of the O-antigenic polysaccharide of the lipopolysaccharide from *Acinetobacter junii* strain 65. *Eur J Biochem*. 1997;245(2):477–81.
52. Singh JK, Adams FG, Brown MH. Diversity and function of capsular

- polysaccharide in *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol.* 2019;10(JAN).
53. Kenyon JJ, Hall RM. Variation in the Complex Carbohydrate Biosynthesis Loci of *Acinetobacter baumannii* Genomes. *PLoS One.* 2013 Apr 16;8(4).
 54. Giannouli M, Antunes LCS, Marchetti V, Triassi M, Visca P, Zarrilli R. Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST78. *BMC Infect Dis.* 2013 Jun 20;13(1).
 55. Camarena L, Bruno V, Euskirchen G, Poggio S, Snyder M. Molecular mechanisms of ethanol-induced pathogenesis revealed by RNA-sequencing. *PLoS Pathog.* 2010;6(4):1–14.
 56. Waack U, Warnock M, Yee A, Huttinger Z, Smith S, Kumar A, et al. CpaA is a glycan-specific adamalysin-like protease secreted by *Acinetobacter baumannii* that inactivates coagulation factor XII. *MBio.* 2018 Nov 1;9(6):1–15.
 57. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(1):85–98.
 58. Loehfelm TW, Luke NR, Campagnari AA. Identification and characterization of an *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein. *J Bacteriol.* 2008 Feb;190(3):1036–44.
 59. Choi AHK, Slamti L, Avci FY, Pier GB, Maira-Litrán T. The pgaABCD locus of *Acinetobacter baumannii* encodes the production of poly- β -1-6-N-acetylglucosamine, which is critical for biofilm formation. *J Bacteriol.* 2009;191(19):5953–63.
 60. Saipriya K, Swathi CH, Ratnakar KS, Sritharan V. Quorum-sensing system in *Acinetobacter baumannii*: a potential target for new drug development. Vol. 128, *Journal of Applied Microbiology.* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 15–27.
 61. Burrows LL. *Pseudomonas aeruginosa* twitching motility: Type IV pili in action. Vol. 66, *Annual Review of Microbiology.* Annu Rev Microbiol; 2012. p. 493–520.
 62. Harding CM, Tracy EN, Carruthers MD, Rather PN, Actis LA, Munson RS. *Acinetobacter baumannii* strain M2 produces type IV Pili which play a role in natural transformation and twitching motility but not surface-associated motility. *MBio.* 2013 Aug 6;4(4).
 63. Skiebe E, de Berardinis V, Morczinek P, Kerrinnes T, Faber F, Lepka D, et al. Surface-associated motility, a common trait of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*, depends on 1,3-diaminopropane. *Int J Med Microbiol.* 2012 Jul;302(3):117–28.
 64. Ajiboye TO, Skiebe E, Wilharm G. Contributions of ferric uptake regulator Fur to the sensitivity and oxidative response of *Acinetobacter baumannii* to antibiotics. *Microb Pathog.* 2018 Jun 1;119:35–41.
 65. Nairn BL, Lonergan ZR, Wang J, Braymer JJ, Zhang Y, Calcutt MW, et al. The Response of *Acinetobacter baumannii* to Zinc Starvation. *Cell Host Microbe.* 2016 Jun 8;19(6):826–36.

66. Juttukonda LJ, Chazin WJ, Skaar EP. *Acinetobacter baumannii* coordinates urea metabolism with metal import to resist host-mediated metal limitation. *MBio*. 2016 Sep 1;7(5).
67. Sandkvist M. Type II secretion and pathogenesis. Vol. 69, *Infection and Immunity*. Infect Immun; 2001. p. 3523–35.
68. Tilley D, Law R, Warren S, Samis JA, Kumar A. CpaA a novel protease from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates deregulates blood coagulation. *FEMS Microbiol Lett*. 2014;356(1):53–61.
69. Elhosseiny NM, Attia AS. *Acinetobacter*: An emerging pathogen with a versatile secretome review-article. Vol. 7, *Emerging Microbes and Infections*. Nature Publishing Group; 2018.
70. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. Vol. 16, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 91–102.
71. Van Faassen H, KuoLee R, Harris G, Zhao X, Conlan JW, Chen W. Neutrophils play an important role in host resistance to respiratory infection with *Acinetobacter baumannii* in mice. *Infect Immun*. 2007 Dec;75(12):5597–608.
72. Breslow JM, Meissler J, Hartzell RR, Spence PB, Truant A, Gaughan J, et al. Innate immune responses to systemic *acinetobacter baumannii* infection in mice: Neutrophils, but not interleukin-17, mediate host resistance. *Infect Immun*. 2011 Aug;79(8):3317–27.
73. Qiu H, KuoLee R, Harris G, Van Rooijen N, Patel GB, Chen W. Role of macrophages in early host resistance to respiratory *Acinetobacter baumannii* infection. *PLoS One*. 2012;7(6).
74. Hood MI, Uzhachenko R, Boyd K, Skaar EP, Ivanova A V. Loss of mitochondrial protein Fus1 augments host resistance to *acinetobacter baumannii* infection. *Infect Immun*. 2013 Dec;81(12):4461–9.
75. Erridge C, Moncayo-Nieto OL, Morgan R, Young M, Poxton IR. *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharides are potent stimulators of human monocyte activation via Toll-like receptor 4 signalling. *J Med Microbiol*. 2007 Feb;56(PART 2):165–71.
76. Renckens R, Roelofs JJTH, Knapp S, De Vos AF, Florquin S, Van Der Poll T. The acute-phase response and serum amyloid A inhibit the inflammatory response to *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J Infect Dis*. 2006 Jan 15;193(2):187–95.
77. Spellberg B, Brass EP, Bradley JS, Lewis RJ, Shlaes D, Ambrose PG, et al. White paper: Recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct 15;55(8):1031–46.
78. Lin L, Tan B, Pantapalangkoor P, Ho T, Baquir B, Tomaras A, et al. Inhibition of LpxC protects mice from resistant *Acinetobacter baumannii* by modulating inflammation and enhancing phagocytosis. *MBio*. 2012;3(5).
79. Noto MJ, Boyd KL, Burns WJ, Varga MG, Peek RM, Skaar EP. Toll-like

- receptor 9 contributes to defense against *Acinetobacter baumannii* infection. *Infect Immun*. 2015;83(10):4134–41.
80. Zilberberg MD, Kollef MH, Shorr AF. Secular trends in *Acinetobacter baumannii* resistance in respiratory and blood stream specimens in the United States, 2003 to 2012: A survey study. *J Hosp Med*. 2016 Jan 1;11(1):21–6.
 81. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. Vol. 51, *Clinical Infectious Diseases*. Clin Infect Dis; 2010. p. 79–84.
 82. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: A comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1111–8.
 83. Ritchie DJ, Garavaglia-Wilson A. A review of intravenous minocycline for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis*. 2014;59:S374–80.
 84. Greig SL, Scott LJ. Intravenous Minocycline: A Review in *Acinetobacter* Infections. *Drugs*. 2016 Oct 1;76(15):1467–76.
 85. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Sep;32(9):1211–20.
 86. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: A review of the scientific evidence. Vol. 62, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. J Antimicrob Chemother; 2008. p. 45–55.
 87. Labarca JA, Salles MJC, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. Vol. 42, *Critical Reviews in Microbiology*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 276–92.
 88. D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P, Ballardini M, Bartolini S, et al. Epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* related to European clonal types I and II in Rome (Italy). *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(4):347–57.
 89. Bonnin RA, Poirel L, Nordmann P. New Delhi metallo- β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*: A novel paradigm for spreading antibiotic resistance genes. *Future Microbiol*. 2014 Jan;9(1):33–41.
 90. Alkasaby NM, El Sayed Zaki M. Molecular Study of *Acinetobacter baumannii* Isolates for Metallo- β -Lactamases and Extended-Spectrum- β -Lactamases Genes in Intensive Care Unit, Mansoura University Hospital, Egypt. *Int J Microbiol*. 2017;2017.
 91. Hammoudi D, Ayoub Moubareck C, Karam Sarkis D. How to detect carbapenemase producers? A literature review of phenotypic and molecular methods. Vol. 107, *Journal of Microbiological Methods*. Elsevier; 2014. p. 106–18.
 92. Kumburu HH, Sonda T, Van Zwetselaar M, Leekitcharoenphon P, Lukjancenka O, Mmbaga BT, et al. Using WGS to identify antibiotic

- resistance genes and predict antimicrobial resistance phenotypes in MDR *Acinetobacter baumannii* in Tanzania. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Jun 1;74(6):1484–93.
93. Jiang N, Zhang X, Zhou Y, Zhang Z, Zheng X. Whole-genome sequencing of an NDM-1- and OXA-58-producing *Acinetobacter towneri* isolate from hospital sewage in Sichuan Province, China. Vol. 16, *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* Elsevier Ltd; 2019. p. 4–5.
 94. Zhu LJ, Chen XY, Hou PF. Mutation of CarO participates in drug resistance in imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Lab Anal.* 2019 Oct 1;33(8).
 95. Benmahmod AB, Said HS, Ibrahim RH. Prevalence and mechanisms of carbapenem resistance among *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Egypt. *Microb Drug Resist.* 2019 May 1;25(4):480–8.
 96. Xu C, Bilya SR, Xu W. *adeABC* efflux gene in *Acinetobacter baumannii*. Vol. 30, *New Microbes and New Infections.* Elsevier Ltd; 2019.
 97. Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, Lambert T. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Sep;48(9):3298–304.
 98. Ribera A, Ruiz J, Vila J. Presence of the tet M determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Jul 1;47(7):2310–2.
 99. Spence RP, Towner KJ. Frequencies and mechanisms of resistance to moxifloxacin in nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Oct 1;52(4):687–90.
 100. Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. Vol. 70, *Applied Microbiology and Biotechnology.* Appl Microbiol Biotechnol; 2006. p. 140–50.
 101. Zhu J, Wang C, Wu J, Jiang R, Mi Z, Huang Z. A novel aminoglycoside-modifying enzyme gene *aac(6')-Ib* in a pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. Vol. 73, *Journal of Hospital Infection.* *J Hosp Infect*; 2009. p. 184–5.
 102. Srinivasan VB, Rajamohan G, Gebreyes WA. Role of AbeS, a novel efflux pump of the SMR family of transporters, in resistance to antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Dec;53(12):5312–6.
 103. Okada U, Yamashita E, Neuberger A, Morimoto M, Van Veen HW, Murakami S. Crystal structure of tripartite-type ABC transporter MacB from *Acinetobacter baumannii*. *Nat Commun.* 2017 Dec 1;8(1).
 104. Hameed F, Khan MA, Muhammad H, Sarwar T, Bilal H, Rehman TU. Plasmid-mediated *mcr-1* gene in *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: First report from Pakistan. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52.
 105. Lima WG, Alves MC, Cruz WS, Paiva MC. Chromosomally encoded and plasmid-mediated polymyxins resistance in *Acinetobacter baumannii*: a huge public health threat. Vol. 37, *European Journal of Clinical Microbiology and*

- Infectious Diseases. Springer Verlag; 2018. p. 1009–19.
106. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: A state of concept. *Crit Care*. 2012 May 23;16(3).
 107. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Jan;34(1):1–14.
 108. Ramampisendrahova JB, Razafimahatratra R, Solofomalala GD. Monomicrobial necrotizing fasciitis of the leg due to multidrug-resistant acinetobacter baumannii in a healthy adult: About a case. *Pan Afr Med J*. 2020 May 1;36(344):1–8.
 109. El-Kazzaz W, Metwally L, Yahia R, Al-Harbi N, El-Taher A, Hetta HF. Antibiogram, Prevalence of OXA Carbapenemase Encoding Genes, and RAPD-Genotyping of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Incriminated in Hidden Community-Acquired Infections. *Antibiot (Basel, Switzerland)*. 2020 Sep 15;9(9):1–16.
 110. Shotwell MS, Nesbitt R, Madonia PN, Gould ER, Connor MJ, Salem C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of extended infusion versus short infusion piperacillin-tazobactam in critically ill patients undergoing CRRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(8):1377–83.
 111. Kispal B, Walker SAN. Monte Carlo simulation evaluation of tigecycline dosing for bacteria with raised minimum inhibitory concentrations in non-critically ill adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Feb 1;77(2):197–205.
 112. Xiao M, Huang J jing, Zhang G, Yang W hang, Kong F, Kudinha T, et al. Antimicrobial activity of omadacycline in vitro against bacteria isolated from 2014 to 2017 in China, a multi-center study. *BMC Microbiol*. 2020 Dec 1;20(1).
 113. McLeod SM, Moussa SH, Hackel MA, Miller AA. In vitro activity of sulbactam-durlobactam against Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex isolates collected globally in 2016 and 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4).
 114. Qureshi ZA, Hittle LE, O'Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, et al. Colistin-resistant acinetobacter baumannii: Beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis*. 2015 May 1;60(9):1295–303.
 115. Andrade FF, Silva D, Rodrigues A, Pina-Vaz C. Colistin Update on Its Mechanism of Action and Resistance, Present and Future Challenges. *Microorganisms*. 2020 Nov 2;8(11):1–12.
 116. Tuon FF, Rocha JL, Merlini AB. Combined therapy for multi-drug-resistant acinetobacter baumannii infection – is there evidence outside the laboratory? *J Med Microbiol*. 2015 Sep 1;64(9):951–9.
 117. Czaplowski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, et al. Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. Vol. 16, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 239–51.

118. García-Quintanilla M, Pulido MR, López-Rojas R, Pachón J, McConnell MJ. Emerging therapies for multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. Vol. 21, Trends in Microbiology. Trends Microbiol; 2013. p. 157–63.
119. Lood R, Winer BY, Pelzek AJ, Diez-Martinez R, Thandar M, Euler CW, et al. Novel phage Lysin capable of killing the multidrug-resistant gram-negative bacterium *Acinetobacter Baumannii* in a mouse bacteremia model. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Apr 1;59(4):1983–91.
120. Xiong YQ, Li L, Zhou Y, Kraus CN. Efficacy of ARV-1502, a Proline-Rich Antimicrobial Peptide, in a Murine Model of Bacteremia Caused by Multi-Drug Resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*. Molecules. 2019 Aug 2;24(15).
121. Zhang X, Yang T, Cao J, Sun J, Dai W, Zhang L. Mucosal immunization with purified OmpA elicited protective immunity against infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Vol. 96, Microbial Pathogenesis. Academic Press; 2016. p. 20–5.
122. Jahangiri A, Owlia P, Rasooli I, Salimian J, Derakhshanifar E, Aghajani Z, et al. Specific egg yolk immunoglobulin as a promising non-antibiotic biotherapeutic product against *Acinetobacter baumannii* pneumonia infection. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
123. Garg N, Singh R, Shukla G, Capalash N, Sharma P. Immunoprotective potential of in silico predicted *Acinetobacter baumannii* outer membrane nuclease, NucAb. Int J Med Microbiol. 2016 Jan 1;306(1):1–9.
124. Workman DG, Hunter M, Wang S, Brandel J, Hubscher V, Dover LG, et al. The influence of linkages between 1-hydroxy-2(1H)-pyridinone coordinating groups and a tris(2-aminoethyl)amine core in a novel series of synthetic hexadentate iron(III) chelators on antimicrobial activity. Bioorg Chem. 2020 Jan 1;95.
125. Lin L, Pantapalangkoor P, Tan B, Bruhn KW, Ho T, Nielsen T, et al. Transferrin iron starvation therapy for lethal bacterial and fungal infections. J Infect Dis. 2014 Jul 15;210(2):254–64.
126. Iran ASG-M journal of the IR of, 2019 undefined. CLSI based antibiogram profile and the detection of MDR and XDR strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from urine samples. ncbi.nlm.nih.gov.
127. Hesse LE, Lonergan ZR, Beavers WN, Skaar EP. The *acinetobacter baumannii* znu system overcomes host-imposed nutrient zinc limitation. Infect Immun. 2019 Dec 1;87(12).