

Tratamiento de la infección del torrente sanguíneo por pseudomona aeruginosa con resistencia a carbapenemicos

Bloodstream infección treatment by carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa

Dinno Alberto Fernández Chica

Universidad Libre, Barranquilla, Colombia

Luis Carlos Fragozo Mendoza

Carlos Alexis Villalobos Caballero

ESE Hospital Cari , Barranquilla, Colombia

Recibido: 09/11/2016

Aceptado: 10/03/2017

Publicado: 25/06/2017

Correspondencia:

d.fernandez@unilibrebaq.edu.co
l.fragozo@unilibrebaq.edu.co
carlosalexisvillalobos@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/bioc..2.2294>

Cómo citar: Fernández Chica D, Fragozo Mendoza L, Villalobos Caballero C. Tratamiento de la infección del torrente sanguíneo por pseudomona aeruginosa con resistencia a carbapenemicos. Bioc. [Internet]. 25jun.2017 [citado diames.año];12(2). Available from: <http://revistas.unilibre.edu.co/index.php/biociencias/article/view/2294>



Open Access

@Copyright: Revista Biociencias 2017

Resumen

La Pseudomona aeruginosa es una bacteria gramnegativa con gran capacidad de adaptación a ambientes hostiles, uno de ellos, el medio hospitalario, donde ha surgido como germen a temer por el papel preponderante que ha tenido en los pacientes que cursan con infecciones del torrente sanguíneo, dado por el desarrollo de mecanismo de resistencia a diferentes antimicrobianos que hace complejo el manejo terapéutico, incrementando de esta manera la morbimortalidad, la estancia hospitalaria y los gastos en atención sanitaria de estos paciente. Se realizó una revisión sistemática de la literatura disponible para establecer el estado actual del manejo antimicrobiano de la infección del torrente sanguíneo por Pseudomona aeruginosa.

Palabras clave: pseudomona aeruginosa, resistencia a medicamentos, infección del torrente sanguíneo

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is a gram-negative bacteria, possesses a great adaptability to hostile environments, one of them is the clinical environment, where it has emerged as a fearful germ which performs a leading role in patients who present bloodstream infections, due to its development resistance mechanisms to different antimicrobial it makes therapeutic management complex, increases mortality and morbidity, hospital stay and health care expenses for these patients are high. A systematic review of available literature was performed to establish the current status of antimicrobial management of bloodstream infection by Pseudomonas aeruginosa.

Keywords: pseudomonas aeruginosa, multidrug resistance to drugs, bloodstream infection

I. Introducción

En abril de 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el problema “amenaza el alcance de la medicina moderna”. Considerando necesario iniciar esfuerzos en mantener y desarrollar aspectos claves, resumidos especialmente en el reconocimiento de la problemática, el retiro de la mayoría de las principales compañías farmacéuticas de la investigación antibiótica al desarrollo de nuevas moléculas, prevención de infecciones, vigilancia y control de la infección, renovados esfuerzos en la vacunación, mayor atención a las deficiencias en el saneamiento y administración de un fondo global que recompense a los antibióticos, en donde se desvincule la compensación de la industria por el desarrollado de nuevas moléculas a la simple ecuación de ganancias por ventas y por el contrario se oriente su retribución en proporción a años de vida salvados, calidad de vida, acceso, conservación antibiótica a través de la priorización de uso médico, conservación antibiótica a través de receta adaptada al diagnóstico, conservación antibiótica mediante el acceso controlado (1).

Junto a la resistencia bacteriana, las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) se han considerado como un problema de interés en salud pública dado al alto impacto en la morbimortalidad, aumento de la estancia hospitalaria y a su vez el aumento de los costos derivados de la prestación de los servicios de salud.

En América Latina, a pesar que las IAAS son una causa importante de morbilidad y mortalidad, se desconoce la carga de enfermedad producida por estas infecciones (2). En Colombia, tomando necesario el poder contar con información local que permita el análisis real a esta problemática y generar acciones para su contención, desde el 2012 mediante la circular 045 de 2012 del Ministerio de salud y de la Protección Social (MSPS), se dio inicio a la implementación de la vigilancia de las IAAS en el país, priorizando la monitorización de las infecciones asociadas a dispositivos (IAD) (2).

La infección del torrente sanguíneo es una de las IAAS, con mayor impacto negativo pronóstico tiene en pacientes hospitalizados en UCI, encontrándose una tasa de incidencia media de 3,3 casos por 1.000 días paciente, de las cuales el 43,3% de los casos estuvo relacionada con uso de catéter central. En las infecciones del torrente sanguíneo asociada a catéter (ITSAC) los aislamientos más frecuentes fueron los *Staphylococcus* cuagulasa negativos, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp, *Candida* spp (3).

En el caso puntual de *Pseudomonas aeruginosa* es reconocida como una principal causa de infecciones asociada a cuidados de la salud. Debido a su naturaleza ubicua y potencial virulencia *P. aeruginosa* es un patógeno desafiante a controlar en escenario de cuidados de la salud. Sin embargo, y a pesar de que el desarrollo de resistencia es un proceso evolutivo normal para los microorganismos, es decisivo comprender que este es acelerado por la presión selectiva ejercida por el uso ampliado de drogas antibacterianas. Las cepas resistentes son capaces de propagar y extenderse donde no hay cumplimiento de prevención de infección y medidas de control. Por lo tanto todo intento considerando a aumentar el conocimiento concerniente a *Pseudomonas aeruginosa* es de poca cuantía dado su impacto y su principal responsabilidad en estos dos fenómenos descritos resistencia antimicrobiana

e infecciones asociadas al cuidado de la salud. Actualmente se conocen varios aspectos en relación a la infección del torrente sanguíneo por *Pseudomona aeruginosa*: a) representa la complicación hospitalaria de mayor fatalidad, b) las opciones terapéuticas se reducen por la expresión de diversos mecanismos de resistencia.

Esta revisión está enfocada en describir las opciones de tratamiento en la infección del torrente sanguíneo por *Pseudomona aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos. Para tal fin, se realizó una búsqueda en las principales bases de datos: Pubmed, Clinicalkey, Cochrane, EMBASE sin límite temporal, empleando los siguientes términos MeSH en inglés y español: *Pseudomonas aeruginosa*, multidrug resistance, bloodstream infection.

II. Microbiología

La *Pseudomonas Aeruginosa* es un bacilo gramnegativo, con diámetros de 1–3 µm de longitud, aerobio obligado, oxidasa positiva que crece a 37-42 °C, de hábitat variable (tierra, agua, plantas y animales). Se caracteriza por formar colonias redondeadas, lisas con olor a uvas y de variable color según el pigmento producido por la cepa: color verde-azulado (piocinina y pioverdina), rojo oscuro (piorrubina) y negro (piomelanina). Además, sintetiza un polisacárido extracelular, Alginato, su producción en exceso configura el fenotipo mucoso característico de las cepas aisladas en pacientes con fibrosis quística y otras infecciones crónicas. Adicionalmente su crecimiento a 42 °C permite la diferenciación de otras especies de *Pseudomonas*, como *P. fluorescens* y *P. putida*. De esta manera se puede inferir que la identificación de *P. aeruginosa* se basa en la morfología y el color de la colonia, el carácter oxidasa positivo y el crecimiento a 42 °C.

III. Mecanismos de resistencia a carbapenémicos

Pseudomonas aeruginosa tiene diferentes mecanismos de resistencia para los distintos grupos de antimicrobianos (tabla 1). Sin embargo, los implicados en el grupo antimicrobiano objetivo de esta revisión son: la pérdida de porina, la producción de bombas de expulsión y la producción de betalactamasas.

Tabla 1. Mecanismo de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*

1. Alteración de la permeabilidad de la membrana a) Pérdida de porinas b) Producción de bombas de expulsión
2. Enzimas inactivadoras de antimicrobianos a) Producción de betalactamasas b) Enzimas modificadoras de aminoglucósidos.
3. Alteración de la diana a) Mutaciones en las topoisomerasas b) Metilación ribosomal

Alteración de la permeabilidad de la membrana

Pérdida de porinas. La resistencia contra carbapenémico mediado por este mecanismo se da por alteraciones de la porina OprD, la cual, limita el ingreso de imipenem y en cierta medida meropenem (4). esto se ve reflejado en un aumento de la concentración inhibitoria mínima de rangos de 8-32mg/l y en el caso de meropenem de 2-4mg/l (5,6). Para que se presente la resistencia por pérdida de la porina OprD a carbapenémicos se requiere de la expresión de la betalactamasa cromosómica AmpC, enzima que pertenece a la clase molecular C según Ambler, esta betalactamasa le confiere resistencia natural a aminopenicilinas con o sin inhibidores (amoxicilina, ampicilina, ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam), cefalosporinas de primera generación, cefamicina (cefoxitin, cefotetan) sin afectar las cefalosporinas de cuarta generación o carbapenémicos (6, 7).

Producción de bombas de expulsión. Estas bombas pertenecen a la familia de resistencia-nodulación-división (RND) (tabla 2), y son las bomba MexAB-OprM, MexEF-OprN, las que tienen actividad carbapenemasa (8,9).

- **MexAB-OprM.** Este sistema es el principal mecanismo de resistencia antimicrobiana de forma intrínseca y su sobreexpresión es responsable de la resistencia a múltiples antibióticos. Esta bomba le confiere resistencia clínica a meropenem (pero no Imipenem por presentar una cadena lateral anfipática que le confieren la capacidad de desorganizar membrana citoplasmática, por lo que es blanco de este sistema (10,11).
- **MexEF-OprN.** Expresadas en mutantes de Pseudomona aeruginosa nfxC, le confiere resistencia a quinolonas, cloranfenicol y trimetropin (12). También presentan resistencia cruzada a Carbapenémicos (principalmente Imipenem), debido a la reducción en la expresión de proteínas OprD de la membrana externa (10,13).

Tabla 2. Bombas de expulsión y sus sustratos

Bomba de membrana citoplasmática	Enlazador periplásmico	Canal de membrana externa	Sustrato
MexB	MexA	OprM	Quinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, lincomicina, novobiocina, β -lactámicos, excepto imipenem
MexD	MexC	OprJ	Quinolonas, macrólidos, tetraciclinas, lincomicina, cloranfenicol, novobiocina, penicilinas, excepto carbenicilina y sulbenicilina, cefepima, cefpiroma, Meropenem
MexF	mexE	OprN	Fluoroquinolonas, Carbapenems
MexY	MexX	OprM	Quinolonas, macrólidos, tetraciclinas, lincomicina, cloranfenicol, aminoglicósidos, penicilinas, excepto carbenicilina y sulbenicilina, cefepima, cefpiroma, meropenem

Tomado y modificado de Yordanov D Strateva T. (12)

Enzimas inactivadoras de antimicrobianos

Producción de betalactamasas. Este es el principal mecanismo de resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* contra los antibióticos betalactámicos de carácter adquirido. Se caracteriza por la inactivación del antimicrobiano por medio de la ruptura del enlace amida del anillo betalactámico (12). En la actualidad se describen cuatro clases moleculares (A, B, C y D), según la secuencia de aminoácidos (14). Las clases A, C y D actúan a través de un mecanismo basado en serina, mientras que la clase B o metalobetalactamasas (MBL) necesitan zinc para su acción.

Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE). De este grupo se han descrito 2 enzimas con actividad carbapenemasa, la GES-2 que le debe su actividad a la formación puentes de disulfuro a través de residuos de serina, sin embargo, es una actividad menor en comparación a las metaloenzimas de la clase B (15,16) y las carbapenemasas de tipo KPC, descrita inicialmente en cepas de *Klebsiella pneumoniae*, de ahí su nombre, es una enzima plasmídica, que en *Pseudomona aeruginosa* solo se ha observado en 2 aislamientos, uno en Colombia (KPC-2) y el otro en Puerto Rico (KPC.5), su perfil de hidrólisis es hacia todos los betalactámicos (con una eficacia de 10 veces mayor en penicilinas y cefalosporinas que en carbapenémicos y monobactámicos) (tabla 3) (17).

Metalobetalactamasas (MLB). Pertenecen al grupo molecular B, se caracteriza por contener en su centro activo Zn^{2+} lo que le confiere actividad hidrolítica frente a todos los betalactámicos en especial los carbapenémicos (18). Sólo aztreonam no es hidrolizado por esta enzima. La actividad de las metalobetalactamasas no es inhibida por el clavulanato y tazobactam, pero es suprimida por los quelantes iónicos bivalentes, como el EDTA (19).

Las carbapenemasas aisladas en *P. aeruginosa* son IMP, VIM, SPM y GIM (tabla 3). La primera carbapenemasa descrita en *P. aeruginosa* fue la IMP-1 que tiene las variantes: IMP-7, IMP-9 IMP-13, IMP-16, e IMP-18 (20-25).

La carbapenemasa VIM presenta el mismo perfil de hidrólisis que la IMP, sus variantes (VIM-1, VIM-2, VIM3, VIM-4, VIM-5, VIM-7, VIM-8, VIM-11, VIM-13 y VIM-16) difieren según la conformación de sus aminoácidos (26–37). En 1997 en Brasil se identificó la metaloproteasa SMP-1, la cual es más afín a los carbapenémicos y a las cefalosporinas que a las penicilinas (38,39).

Oxacilinasas (OXA). Pertenecen a la clase molecular D, están constituida por las enzimas OXA (OXA-1, OXA-2, OXA-10) estas tienen actividad contra carboxipenicilina y ureidopenicilinas pero no contra ceftazidima. Sanschagrín y col. describen cinco grupos (I, II, III, IV y V) diferentes de oxacilinasas en *P. aeruginosa* de todos ellos la variante OXA con actividad de carbapenemasa es la OXA-40, aislada en España, hidroliza carbapenémicos en especial Imipenem, sin embargo la actividad carbapenemasa de las betalactamasas tipo OXA es bastante moderado (40-44).

Tabla 3. Carbapenemasas detectadas en especies del género *Pseudomonas*,

Clasea	Grupo funcionalb	Carbapenemasa	Variante	Año de la primera detección	Países en que se ha detectado	Especie	Localización
A	2f	KPC	2	2006	Colombia	<i>P. aeruginosa</i>	Plasmídica (no en integrones)
			5	2006	Puerto Rico		
		GES	2	2000	Sudáfrica	<i>P. aeruginosa</i>	Plasmídica, en integrones de clase 1
			5	2004	China, Brasil, España		
B	3	IMP	1, 2, 4, 6 a 16, 18 a 22, 25 y 26	1991	Mundial, principalmente extremo Oriente-Pacífico	<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mendocina</i> , <i>P. putida</i> , <i>P. fluorescens</i>	Plasmídica, en integrones de clases 1 y 3 (menos frecuentes)
		VIM	1 a 11, 13 a 18, y 20	1997	Mundial, principalmente Europa	<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. putida</i> , <i>P. pseudoalcaligenes</i>	Plasmídica, en integrones de clase 1 (también cromosómica)
		SPM	1	1997	Brasil, Suiza	<i>P. aeruginosa</i>	Plasmídica (no en integrones)
		GIM	1	2002	Alemania	<i>P. aeruginosa</i>	Plasmídica, en integrón de clase 1
		AIM	1	2007c	Australia	<i>P. aeruginosa</i>	NDd
		DIM	1	2009c	Holanda	<i>P. stutzeri</i>	Integrón de clase 1
D	2d	OXA	40	2008c	España	<i>P. aeruginosa</i>	Plasmídica (no en integrones)
			50a a 50d (PoxBe)	2004c	Franciaf	<i>P. aeruginosa</i>	Cromosómica

(a) Clase según la clasificación de Ambler22. (b) Grupo según la clasificación funcional de Bush et al36. (c) Corresponde al año de publicación, no de detección. (d) ND: no hay datos disponibles. (e) En condiciones normales, PoxB no se expresa de manera significativa. (f) Se cita como país de detección, porque es donde se descubrió, pero PoxB está presente de manera intrínseca en el genoma de *P. aeruginosa*. Tomado de Nicolau, CJ (17)

IV. Factores de riesgo en la infección del torrente sanguíneo por pseudomona aeruginosa

Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones del torrente sanguíneo son afines a todos los microorganismos como es el caso para *Pseudomonas aeruginosa*: la edad avanzada, estados de inmunodeficiencia, hospitalización previa, antibioterapia reciente, cirugía reciente y dispositivos

intravasculares. particularmente para *Pseudomona aeruginosa*, la resistencia a múltiples fármacos incrementa hasta 3 veces el riesgo de fallecer (45).

Tratamiento

En el paciente críticamente enfermo múltiples son los desafíos a considerar; a saber, elección de tratamiento, monoterapia vs terapia conjugada, elección de la mejor terapia combinada basada en la mejor opción sinérgica, optimización de farmacocinética/ farmacodinamia (PK/PD), los de mayor relevancia.

En este contexto el primer cuestionamiento clínico sería ¿cuál es arsenal terapéutico anti-pseudomonico con que contamos en la práctica actual?

La respuesta fundamentada en hallazgos de investigaciones realizadas es:

- a. Ureidopenicilinas (piperacilina tazobactam)
- b. Monobactam–Aztreonam
- c. Fluorquinolonas
- d. Aminoglucosidos
- e. Cefalosporinas: cefepime–ceftazidima
- f. Carbapenemicos
- g. Polimixinas

Elección de la terapia combinada. La terapia combinada ha sido sugerida como un posible camino para incrementar la actividad antimicrobiana y reducir la emergencia de resistencia por el efecto farmacodinámico (PD) sinérgico, en el cual una droga elimina la subpoblación resistente de la otra droga y viceversa; por lo tanto los fundamentos microbiológicos para su uso se resumen en:

- a. Maximizar la tasa y extensión de eliminación bacteriana
- b. Prevenir recrecimiento (subpoblación resistente)
- c. Minimizar resistencia.

La terapia combinada es usualmente basada sobre un antibiótico principal (conerstone) para el cual el organismo presenta susceptibilidad *in vitro* (excepto para aislamientos PDR), en adición a una droga adyuvante (adjunta) a la cual el microorganismo puede presentar susceptibilidad *in vitro* o no.

Polimixinas

Las Polimixinas (polimixina E- colistin o polimixina B) son el antibiótico principal más comúnmente usado en esquemas combinados. Son polipeptidicos comprendidos por 5 compuestos diferentes químicamente, desde Polimixina A-E; donde la polimixina B y E son las únicas usada en la actualidad (46). Actúan a nivel de la membrana externa bacteriana uniéndose a lipopolisacaridos (LPS) anioni-

cos, lo que genera cambios en la permeabilidad de la envoltura celular, fuga del contenido celular y por consiguiente la muerte del microorganismo (47). Además posee actividad anti – endotoxina por unión y neutralización de la porción de lípido A de los LPS, la cual es responsable del shock toxico. La acción a nivel de la membrana externa teóricamente incrementa la penetración intracelular de antibióticos hidrófilicos, lo justificaría la estrategia antimicrobiana combinada. El espectro de actividad se resume en la tabla 4 donde se destaca la resistencia natural para cocos Gram negativos, anaerobios y organismo Gram positivos (48).

- **Polimixina E / colistin.** Sus formas de presentación (colistin sulfato y colistimetato de sodio) son prodroga inestable que se hidrolizan a colistina (su forma activa) a concentraciones bajas en plasma y orina. Los niveles plasmáticos de su forma activa son incrementados por la alteración del aclaramiento renal, por lo tanto la dosis debe ajustarse a la función renal (con excepción pacientes en hemodiafiltración) para mejores resultados clínicos (49,50). Concentraciones séricas de colistina contra *P. aeruginosa* deberían ser teóricamente mayor que la MIC punto de corte de 4 mg/L y los regímenes de dosis determinados acorde a esto. Las dosis optimas son por lo tanto estimadas alrededor de 9 millones UI / 24 horas (720 mg/24 horas) en el paciente críticamente enfermo.

Tabla 4. Espectro de actividad de las polimixinas

Susceptible	Resistente	Variable
BACILLOS GRAM-NEGATIVOS (GNB): <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Enterobacter</i> spp <i>Salmonella</i> spp <i>Shigella</i> spp <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i> GNB ANAEROBIOS: PREVOTELLA SPP FUSOBACTERIUM SPP	Todos los organismos Gram positivos Cocos Gram negativos: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitides</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> Bacillos Gram-negativos (GNB): <i>Proteus</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Morganella morgani</i> <i>Serratia</i> spp <i>Edwardsiella tarda</i> <i>Burkholderia</i> spp <i>Brucella</i> spp Otros GNB anaerobios	Bacillos Gram-negativos: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Aeromonas</i> spp <i>Vibrio</i> spp

Tomado de: V Balaji, SS Jeremiah, PR Baliga (48).

En pacientes críticos, con el fin de lograr rápidamente un estado estacionario (estado estable) efectivo y óptimo de concentración sérica bactericida debe considerarse una dosis de carga (51). Esta dosis de carga recomendada ha sido establecida en 6-9 millones UI (480 – 720 mg) en pacientes peso promedio de 60 kg. (52) cada dosis intravenosa de colistin debe ser administrada en una hora. El fraccionamiento de la totalidad de la dosis se basa de acuerdo a la severidad de la infección, pudiéndose administrar en 3 inyecciones y reducida a 2 para condiciones más severas.

En pacientes con tasa de filtración glomerular <30ml/min se recomienda 30 – 50.000 UI/kg (2,5 -4 mg/kg) por dosis, la monitorización de la función renal y potenciales efectos adversos es esencial. Las dosis deberían ser mantenidas a los valores recomendados para pacientes sometidos a hemofiltración (49).

- **Polimixina B.** Con respecto a Polimixina B aunque muy similar en propiedades químicas y microbiológicas a polimixina E, difieren en su farmacocinética (PK), aspectos que son necesarias para elegir y así optimizar el tratamiento basado en polimixinas.

Por lo tanto el médico debe someter a criterio clínico el riesgo de nefrotoxicidad inducida por polimixina contra el beneficio de mantener las dosis adecuadas de polimixina B en el especial en pacientes con deterioro de la función renal. Al igual que colistina, la administración de dosis de carga de Polimixina B permite alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas de forma rápida. Por tanto las dosis recomendadas corresponden a 2,5 mg/kg en infusión de dos horas, con dosis de mantenimiento 1,5 mg/kg en infusión de 1 hora cada 12 horas.

Droga adyuvante en terapia combinada basada en polimixina. En la elección de terapia adjunta, las combinaciones con carbapenémicos (imipenem, meropenem o doripenem) incrementa el efecto bactericida contra aislamientos multidrogoresistente, el análisis de series de casos y estudios de cohorte revelan menores tasas de mortalidad entre pacientes tratados con un régimen que contienen carbapenémicos para infecciones causadas por *K. pneumoniae* – CR con MIC menores de 8 mg/l, y mejores resultados con MIC 4 mg/l (53,54). En *Pseudomona* la interpretación es más cautelosa por valores de MIC mayores en cepas que expresan carbapenemasas aunado a mecanismo de resistencia concomitantes los cuales influyen en la susceptibilidad a carbapenémicos. Sin embargo, han sido informados beneficios en mortalidad a 30 días en esquemas combinados con carbapenémicos (55), así mismo el sinergismo y la erradicación completa fue lograda al alcanzar concentraciones de polimixinas > 4 mg/L y doripenem 8 mg/L para cepas silvestres y con mutaciones en *mutS*, *mutL*, *mutM*, *mutT* Y *mutY* en las cuales ocurren mayores tasas de recrecimiento y subpoblaciones heteroresistentes (56).

La elección depende de su disponibilidad, mecanismos de resistencia de las cepas MDR y MIC locales. Balaji et al. Proponen meropenem por su menor peso molecular el cual teóricamente permite alcanzar su objetivo (48). También Tratamientos con doripenem produjeron eliminación antimicrobiana sinérgica de uno a dos tercios de las cepas después de 12 y 24 horas por lo tanto han sido considerados una combinación eficaz (57,58).

Por último, rifampicina mostro mayor sinergia y utilidad en infecciones propias o extensivas a nivel óseo. La terapia combinada con colistina mas aminoglucósido es desaconsejada por su nefrotoxicidad a pesar de resultados favorables en infecciones de torrente sanguíneo, al igual que se mantienen las asociaciones con una fluorquinolona antipseudomonica dependiendo de la susceptibilidad de la cepa. Por tanto todas estas pueden ser considerada en terapia doble o triple (59,60).

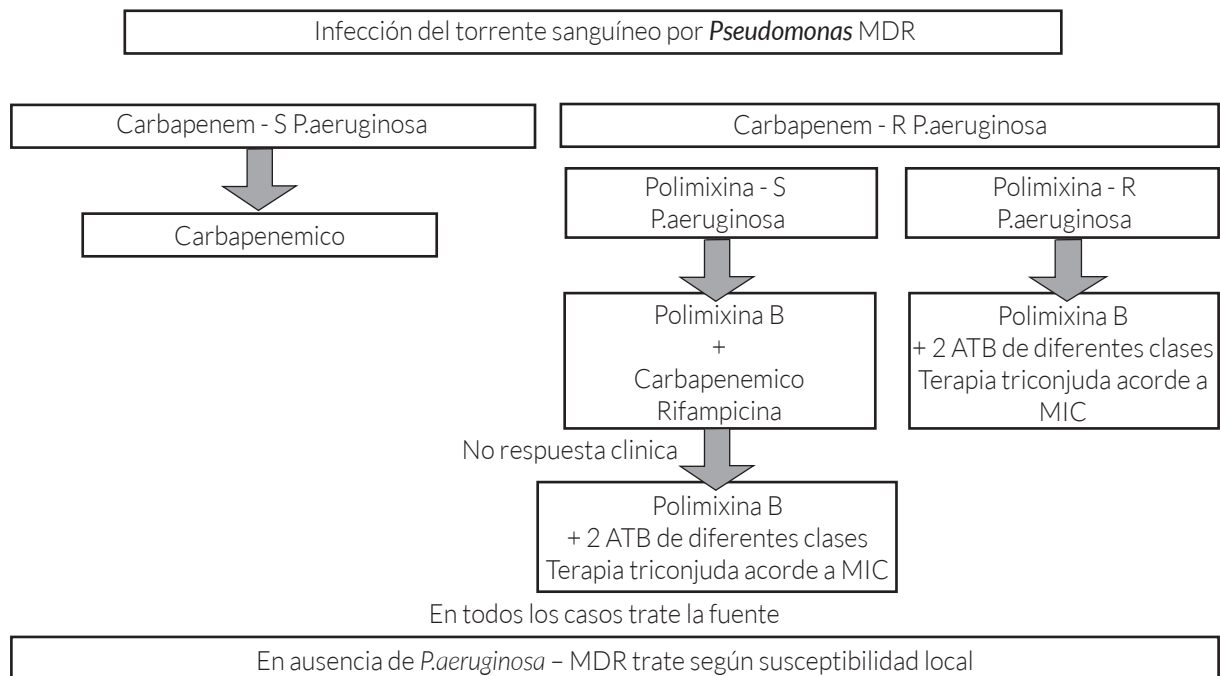


Figura 1. Elección de la terapia combinada

V. Conclusiones

- La infección del torrente sanguíneo es una de las entidades frecuente en el medio hospitalario con una carga alta de morbilidad, mortalidad y costos sanitarios.
- *Pseudomonas aeruginosa* es el tercer patógeno Gram negativo más frecuente en infecciones del torrente sanguíneo.
- La capacidad de adaptación a medios hostiles y capacidad de adquisición de mecanismos resistencia, hacen de la *Pseudomonas aeruginosa* una bacteria susceptible a la selección de cepas multidrogresistentes a los fármacos disponibles.
- La terapia combinada incrementa la actividad antimicrobiana a través del efecto sinérgico farmacodinámico, maximiza la tasa y extensión de eliminación, previene el crecimiento de subpoblación resistente y minimiza la presión selectiva.
- A pesar de las limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos, la terapia de manejo contra *Pseudomonas aeruginosa* multidrogresistentes en infecciones del torrente sanguíneo, la piedra angular son las Polimixinas en combinación a un segundo antimicrobiano antipseudomona.

- En la terapia combinada los estudios clínicos y las series de casos evidencia que el uso de Carbapenems como segundo antibiótico junto a Polimixinas han demostrado incrementar el efecto bactericida contra aislamientos multidrogoresistentes lo que se ve reflejado, en menores tasas de mortalidad entre pacientes tratados con este régimen.

VI. Referencias bibliográficas

1. Nathan C, Cars O. Antibiotic Resistance-Problems, Progress, and Prospects. *N Engl J Med* [serial on the Internet]. 2014 Nov [cited 2016 Jun 13];371(19):1761–3. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp1408040>
2. Lucía M, Martínez O, Enrique M, Duran M, Vigilancia D. Vigilancia y análisis del riesgo en salud pública protocolo de vigilancia en salud pública infecciones asociadas a dispositivos Protocolo de Vigilancia en Salud Pública infecciones asociadas a dispositivos. 2016 [actualizado 13 Sept 2015; citado 13 Jun de 2016]. [aprox. 30 pantallas]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos SIVIGILA/PRO Infecciones asociadas a dispositivos.pdf>
3. Diaz Högberg L, Weist K, Suetens C, Griskeviciene J, Monnet D, Heuer O. Antimicrobial resistance surveillance in Europe Annual epidemiological report 2014. 2014 [cited 2016 Jun 13]; Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>
4. Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother* [Serial on the Internet]. 2001 Mar [cited 2016 Jun 10];47(3):247–50. Available from: <http://www.jac.oup-journals.org/cgi/doi/10.1093/jac/47.3.247>
5. Bryan LE, Haraphongse R, Elzen HM, Van Den. Gentamicin resistance in clinical-isolates of Pseudomonas aeruginosa associated with diminished gentamicin accumulation and no detectable enzymatic modification. *J Antibiot (Tokyo)* [Serial on the Internet]. 1976 [cited 2016 Jun 10];29(7):743–53. . Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/antibiotics1968/29.743?from=CrossRef>
6. Pai H, Kim J-W, Kim J, Lee JH, Choe KW, Gotoh N. Carbapenem Resistance Mechanisms in Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2001 Feb [cited 2016 Jun 12];45(2):480–4. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.45.2.480-484.2001>
7. Livermore DM. Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 1992 Sep [cited 2016 Jun 12];36(9):2046–8. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.36.9.2046>
8. Poole K. Multidrug efflux pumps and antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa and related organisms. *J Mol Microbiol Biotechnol* [serial on the Internet]. 2001 Apr [cited 2016 Jun 8];3(2):255–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11321581>

9. Livermore DM. Multiple Mechanisms of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Clin Infect Dis* [serial on the Internet]. 2002 Mar [cited 2016 Jun 8];34(5):634–40. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/338782>
10. Li X-Z, Zhang L, Poole K. Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* [serial on the Internet]. 2000 Apr [cited 2016 Jun 9];45(4):433–6. Available from: <http://www.jac.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jac/45.4.433>
11. Poole K, Krebs K, McNally C, Neshat S. Multiple antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: evidence for involvement of an efflux operon. *J Bacteriol* [Serial on the Internet]. 1993 Nov [cited 2016 Jun 8];175(22):7363–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8226684>
12. Yordanov D, Strateva T. *Pseudomonas aeruginosa* – a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol* [Serial on the Internet]. Microbiology Society; 2009 Sep [cited 2016 Jun 8];58(9):1133–48. Available from: <http://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.009142-0>
13. Kohler T, Michea-Hamzhepour M, Henze U, Gotoh N, Kocjancic Curty L, Pechere J-C. Characterization of MexE-MexF-OprN, a positively regulated multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* [serial on the Internet]. Blackwell Science Ltd; 1997 Jan [cited 2016 Jun 10];23(2):345–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2958.1997.2281594.x>
14. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [serial on the Internet]. The Royal Society; 1980 May [cited 2016 Jun 13];289(1036):321–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6109327>
15. Naas T, Philippon L, Poirel L, Ronco E, Nordmann P. An SHV-derived extended-spectrum beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [serie on the Internet]. 1999 May [cited 2016 Jun 14];43(5):1281–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pumed/10223953>
16. Neonakis IK, Scoulica E V., Dimitriou SK, Gikas AI, Tselentis YJ. Molecular Epidemiology of Extended-Spectrum β -Lactamases Produced by Clinical Isolates in a University Hospital in Greece: Detection of SHV-5 in *Pseudomonas aeruginosa* and Prevalence of SHV-12. *Microb Drug Resist* [srial on the Internet]. 2003 Jun [cited 2016 Jun 14];9(2):161–5. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/107662903765826750>
17. Nicolau CJ, Oliver A. Carbapenemasas en especies del género *Pseudomonas*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [serie en Internet]. [Citado 19 Junio 2016];28:19–28. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/ccs-2008-bacteriologia2.pdf>
18. Nordmann patrice, Guilbert Mi. Extended-spectrum B-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42:125–8.
19. Poirel L, Weldhagen GF, Champs C De, Nordmann P. A nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the extended-spectrum beta-lactamase GES-2 in South Africa. *J Antimicrob*

- Chemother [serial on the Internet]. 2002 Mar [cited 2016 Jun 14];49(3):561–5. Available from: <http://www.jac.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/jac/49.3.561>
20. Parkins MD, Pitout JDD, Church DL, Conly JM, Laupland KB, Jones R, et al. Treatment of infections caused by metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the Calgary Health Region. *Clin Microbiol Infect* [serial on the Internet]. Elsevier; 2007 Feb [cited 2016 Jun 14];13(2):199–202. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14615871>
 21. Koh TH, Wang GCY, Sng L-H. Clonal Spread of IMP-1-Producing *Pseudomonas aeruginosa* in Two Hospitals in Singapore. *J Clin Microbiol* [serial on the Internet]. 2004 Nov [cited 2016 Jun 14];42(11):5378–80. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.42.11.5378-5380.2004>
 22. Xiong J, Hynes MF, Ye H, Chen H, Yang Y, M'Zali F, et al. blaIMP-9 and Its Association with Large Plasmids Carried by *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from the People's Republic of China. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2006 Jan [cited 2016 Jun 14];50(1):355–8. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.50.1.355-358.2006>
 23. Pagani L, Colinon C, Migliavacca R, Labonia M, Docquier J-D, Nucleo E, et al. Nosocomial Outbreak Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing IMP-13 Metallo- β -Lactamase. *J Clin Microbiol* [serial on the Internet]. 2005 Aug [cited 2016 Jun 14];43(8):3824–8. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.43.8.3824-3828.2005>
 24. Mendes RE, Toleman MA, Ribeiro J, Sader HS, Jones RN, Walsh TR. Integron Carrying a Novel Metallo- β -Lactamase Gene, blaIMP-16, and a Fused Form of Aminoglycoside-Resistant Gene aac(6')-30/aac(6')-Ib': Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2004 Dec [cited 2016 Jun 14];48(12):4693–702. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.48.12.4693-4702.2004>
 25. Hanson ND, Hossain A, Buck L, Moland ES, Thomson KS. First Occurrence of a *Pseudomonas aeruginosa* Isolate in the United States Producing an IMP Metallo- β -Lactamase, IMP-18. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2006 Jun [cited 2016 Jun 14];50(6):2272–3. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.01440-05>
 26. Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo J-D, et al. Characterization of VIM-2, a Carbapenem-Hydrolyzing Metallo- β -Lactamase and Its Plasmid- and Integron-Borne Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2000 Apr [cited 2016 Jun 14];44(4):891–7. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.44.4.891-897.2000>
 27. Yan J-J, Hsueh P-R, Ko W-C, Luh K-T, Tsai S-H, Wu H-M, et al. Metallo- β -Lactamases in Clinical *Pseudomonas* Isolates in Taiwan and Identification of VIM-3, a Novel Variant of the VIM-2 Enzyme. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2001 Aug [cited 2016 Jun 14];45(8):2224–8. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.45.8.2224-2228.2001>

28. Pournaras S, Tsakris A, Maniati M, Tzouveleki LS, Maniatis AN. Novel Variant (blaVIM-4) of the Metallo-β-Lactamase Gene blaVIM-1 in a Clinical Strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2002 Dec [cited 2016 Jun 14];46(12):4026–8. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.46.12.4026-4028.2002>
29. Libisch B, Gacs M, Csiszar K, Muzslay M, Rokusz L, Fuzi M. Isolation of an Integron-Borne blaVIM-4 Type Metallo-β-Lactamase Gene from a Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate in Hungary. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2004 sept [cited 2016 Jun 14];48(9):3576–8. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.48.9.3576-3578.2004>
30. Patzer J, Toleman MA, Deshpande LM, Kamiska W, Dzierzanowska D, Bennett PM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* strains harbouring an unusual blaVIM-4 gene cassette isolated from hospitalized children in Poland (1998-2001). *J Antimicrob Chemother* [serial on the Internet]. 2004 Mar [cited 2016 Jun 14];53(3):451–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749341>
31. Giske CG, Rylander M, Kronvall G. VIM-4 in a Carbapenem-Resistant Strain of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated in Sweden. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2003 Sept [cited 2016 Jun 14];47(9):3034–5. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.47.9.3034-3035.2003>
32. Bahar G, Mazzariol A, Koncan R, Mert A, Fontana R, Rossolini GM, et al. Detection of VIM-5 metallo-β-lactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. *J Antimicrob Chemother* [serial on the Internet]. 2004 Jul [cited 2016 Jun 14];54(1):282–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190017>
33. Castanheira M, Toleman MA, Jones RN, Schmidt FJ, Walsh TR. Molecular Characterization of a β-Lactamase Gene, blaGIM-1, Encoding a New Subclass of Metallo-β-Lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2004 Dec [cited 2016 Jun 14];48(12):4654–61. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.48.12.4654-4661.2004>
34. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J, et al. Outbreak of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Producing VIM-8, a Novel Metallo-β-Lactamase, in a Tertiary Care Center in Cali, Colombia. *J Clin Microbiol* [serial on the Internet]. 2004 Nov [cited 2016 Jun];42(11):5094–101. Available from: <http://jcm.asm.org/cgi/doi/10.1128/JCM.42.11.5094-5101.2004>
35. Pasteran F, Faccione D, Petroni A, Rapoport M, Galas M, Vazquez M, et al. Novel Variant (blaVIM-11) of the Metallo-β-Lactamase blaVIM Family in a GES-1 Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2005 Jan [cited 2016 Jun 14];49(1):474–5. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.49.1.474-475.2005>
36. Juan C, Beceiro A, Gutierrez O, Alberti S, Garau M, Perez JL, et al. Characterization of the New Metallo-β-Lactamase VIM-13 and Its Integron-Borne Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2008 Dec [cited 2016 Jun 14];52(10):3589–96. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.00465-08>

37. Schneider I, Keuleyan E, Rasshofer R, Markovska R, Queenan AM, Bauernfeind A. VIM-15 and VIM-16, Two New VIM-2-Like Metallo-Lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Bulgaria and Germany. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2008 Aug [cited 2016 Jun 14];52(8):2977–9. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.00175-08>
38. Toleman MA, Simm AM, Murphy TA, Gales AC, Biedenbach DJ, Jones RN, et al. Molecular characterization of SPM-1, a novel metallo-beta-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* [serial on the Internet]. 2002 Nov [cited 2016 Nov 14];50(5):673–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407123>
39. Poirel L, Magalhaes M, Lopes M, Nordmann P. Molecular Analysis of Metallo-β-Lactamase Gene blaSPM-1-Surrounding Sequences from Disseminated *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Recife, Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2004 Apr [cited 2016 Jun 14];48(4):1406–9. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.48.4.1406-1409.2004>
40. Couture F, Lachapelle J, Levesque RC. Phylogeny of LCR-1 and OXA-5 with class A and class D β-lactamases. *Mol Microbiol* [serial on the Internet]. 1992 Jun [cited 2016 Jun 14];6(12):1693–705. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2958.1992.tb00894.x>
41. Scoulica E, Aransay A, Tselentis Y. Molecular characterization of the OXA-7 beta-lactamase gene. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 1995 Jun [cited 2016 Jun 14];39(6):1379–82. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.39.6.1379>
42. Aubert D, Poirel L, Chevalier J, Leotard S, Pages J-M, Nordmann P. Oxacillinase-Mediated Resistance to Cefepime and Susceptibility to Ceftazidime in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2001 Jun [cited 2016 Jun 14];45(6):1615–20. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.45.6.1615-1620.2001>
43. Dale JW, Godwin D, Mossakowska D, Stephenson P, Wall S. Sequence of the OXA2 β-lactamase: comparison with other penicillin-reactive enzymes. *FEBS Lett* [serial on the Internet]. 1985 Oct [cited 2016 Jun 14];191(1):39–44. Available from: [http://doi.wiley.com/10.1016/0014-5793\(85\)2980989-3](http://doi.wiley.com/10.1016/0014-5793(85)2980989-3)
44. Toleman MA, Rolston K, Jones RN, Walsh TR. Molecular and Biochemical Characterization of OXA-45, an Extended-Spectrum Class 2d' β-Lactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2003 Sept [cited 2016 Jun 14];47(9):2859–63. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.47.9.2859-2863.2003>
45. D'Agata E. *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies de *Pseudomonas*. En Bennett J, Dolin R, Blaser M, Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Elsevier; 2015. P. 2656-2670.e3
46. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* [serial on the Internet]. 2005 May [cited 2016 Jun 14];40(9):1333–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825037>

47. Martis N, Leroy S, Blanc V. Colistin in multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* blood-stream infections: a narrative review for the clinician. *J Infect* [serial on the Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Jun 14];69(1):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631777>
48. Balaji V, Jeremiah SS, Baliga PR. Polymyxins: Antimicrobial susceptibility concerns and therapeutic options. *Indian J Med Microbiol* [serial on the Internet]. [cited 2016 Jun 14];29(3):230–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860102>
49. Karvanen M, Plachouras D, Friberg LE, Paramythiotou E, Papadomichelakis E, Karaiskos I, et al. Colistin methanesulfonate and colistin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Jun 14];57(1):668–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23147733>
50. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2011 Jul [cited 2016 Jun 14];55(7):3284–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555763>
51. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2009 Aug [cited 2016 Jun 14];53(8):3430–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433570>
52. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2012 Aug [cited 2016 Jun 14];56(8):4241–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22615285>
53. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* [serial on the Internet]. 2012 Oct [cited 2016 Jun 14];25(4):682–707. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23034326>
54. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [serial on the Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Jun 14];11:32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234297>
55. Rigatto MH, Vieira FJ, Antochévis LC, Behle TF, Lopes NT, Zavascki AP. Polymyxin B in Combination with Antimicrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Jun 14];59(10):6575–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26259799>

56. Ly NS, Bulman ZP, Bulitta JB, Baron C, Rao GG, Holden PN, et al. Optimization of Polymyxin B in Combination with Doripenem To Combat Mutator *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2016 May [cited 2016 Jun 14];60(5):2870–80. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.02377-15>
57. Bergen PJ, Tsuji BT, Bulitta JB, Forrest A, Jacob J, Sidjabat HE, et al. Synergistic killing of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at multiple inocula by colistin combined with doripenem in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Jun 14];55(12):5685–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911563>
58. He W, Kaniga K, Lynch AS, Flamm RK, Davies TA. In vitro Etest synergy of doripenem with amikacin, colistin, and levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* with defined carbapenem resistance mechanisms as determined by the Etest method. *Diagn Microbiol Infect Dis* [serial on the Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Jun 14];74(4):417–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995366>
59. Bozkurt-Guzel C, Gerceker AA. In vitro pharmacodynamic properties of colistin methanesulfonate and amikacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Indian J Med Microbiol* [serial on the Internet]. [cited 2016 Jun 14];30(1):34–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22361758>
60. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* [serial on the Internet]. 2012 Sept [cited 2016 Jun 14];56(9):4833–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751533>