

Acinetobacter baumannii: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico

Acinetobacter baumannii: Clinical importance, resistance mechanisms and diagnosis

JOHANNA MARCELA VANEGAS-MÚNERA¹, GUSTAVO RONCANCIO-VILLAMIL², JUDY NATALIA JIMÉNEZ-QUICENO³

Forma de citar: Vanegas-Múnera JM, Roncancio-Villamil G, Jiménez-Quiceno JN.

Acinetobacter baumannii: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. Rev CES Med 2014; 28(2): 233-246

RESUMEN

A *cinetobacter baumannii* ha emergido como una bacteria de gran importancia clínica. Esta bacteria ha sido relacionada con altos porcentajes de mortalidad y posee una alta capacidad para diseminarse en el ambiente hospitalario. Con el paso del tiempo, *Acinetobacter baumannii* ha adquirido diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos y en la actualidad se reporta resistencia a carbapenémicos, aminoglicósidos, quinolonas y polimixinas, lo que ha complicado el manejo de las infecciones ocasionadas por esta bacteria. El problema se agrava aún más con las limitaciones en el diagnóstico y la carencia de métodos fenotípicos estandarizados que permitan detectar los mecanismos de resistencia específicos. En Colombia se han descrito altos porcentajes de resistencia a los carbapenémicos, lo que ha limitado las opciones terapéuticas y hace necesario el conocimiento de la epidemiología local para establecer medidas de control más certeras.

¹ Microbióloga y Bioanalista. MSc (e). Grupo de Microbiología Molecular. Grupo de Microbiología Básica y Aplicada. Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia.

² Médico infectólogo, Clínica Cardio VID.

³ Bacterióloga, MSc, PhD. Grupo de Microbiología Molecular. Grupo de Microbiología Básica y Aplicada. Docente, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. nataliajudea@gmail.com

Recibido en: febrero 6 de 2014. **Revisado en:** junio 25 de 2014. **Aceptado en:** julio 18 de 2014.

PALABRAS CLAVE

Acinetobacter baumannii

Resistencia antimicrobiana

β -lactamasas

Pruebas de sensibilidad bacteriana

Virulencia

ABSTRACT

Currently *Acinetobacter baumannii* has become in a microorganisms of great clinical importance. It has an extraordinary capacity to spread in the hospital environment and it has been associated with high mortality rates. *Acinetobacter baumannii* has acquired different resistance mechanisms to antibiotics with reports resistance to carbapenems, aminoglycosides, quinolones and polymyxins; which has complicated the therapy of the infections caused for this pathogen. The problem is further due to the limitations in the diagnosis and the lack of standardized phenotypic methods to detect specific resistance mechanisms. In Colombia has reported high percentages of resistance to carbapenems, which has reduced therapeutic options. The knowledge of local epidemiology is necessary for establish more assertive control measures.

KEY WORDS

Acinetobacter baumannii

Antimicrobial resistance

β -lactamases

Susceptibility tests

Virulence

INTRODUCCIÓN

Acinetobacter baumannii es una bacteria oportunista de importancia en el ambiente hospitalario (1). Este microorganismo produce amplia variedad de cuadros clínicos y ha desarrollado resistencia a diferentes grupos de antibióticos complicando el manejo de estas infecciones (2). Si bien en la década de los setenta las cepas de *A. baumannii* eran sensibles a la mayoría de antibióticos disponibles, incluyendo los β -lactámicos, en los últimos años la multiresistencia es un fenómeno cada vez más frecuente (3).

La emergencia de resistencia no solo limita el uso de terapias efectivas, sino que también favorece el crecimiento y diseminación de patógenos resistentes, derivados de la presión selectiva que ejercen antimicrobianos empíricos inapropiados que eliminan las poblaciones susceptibles. Por lo anterior, la resistencia antimicrobiana se asocia con hospitalización prolongada, aumento de los costos en salud y mayores tasas de mortalidad (4).

El propósito de esta revisión de tema es describir la importancia clínica y los diferentes mecanismos de resistencia antimicrobiana de *A. baumannii*, así como los diferentes métodos empleados para su diagnóstico, dada las implicaciones de las infecciones ocasionadas por esta bacteria en el ambiente hospitalario y los altos porcentajes de resistencia que presenta.

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información fue recolectada de tres bases de datos bibliográficas PubMed, Science Direct y SpringerLink. En la búsqueda se seleccionaron artículos en castellano o inglés que fueron publicados preferiblemente entre los años 2003-2013. Los descriptores utilizados en la búsqueda fueron "*Acinetobacter baumannii*", "resistance", "virulence", "hospital", " β -lactamasas",

"Vitek", "Colombia", "Medellín", "Latin America", con el operador booleano "AND" para especificar la búsqueda de la información.

EL MICROORGANISMO E IMPORTANCIA CLÍNICA

El género *Acinetobacter* comprende un grupo de cocobacilos gram negativos, no fermentadores, aerobios estrictos, catalasa positivo y oxidasa negativo (5). En la actualidad se aceptan 33 genoespecies que han sido definidas por hibridación ADN-ADN. Entre las que se han relacionado con enfermedad en el humano están: *Acinetobacter calcoaceticus* (genoespecie 1), *Acinetobacter baumannii* (genoespecie 2), genoespecies 3 y 13 (cuyos nombres propuestos han sido *Acinetobacter pittii* y *Acinetobacter nosocomialis*, respectivamente), *Acinetobacter haemolyticus* (genoespecie 4), *Acinetobacter junii* (genoespecie 5), *Acinetobacter lwoffii* (genoespecie 8), *Acinetobacter johnsonii* y *Acinetobacter ursingii* (6, 7).

El complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (ABC) reúne cuatro especies altamente similares que no pueden ser diferenciadas por pruebas fenotípicas: *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis* (aisladas con mayor frecuencia en infecciones intrahospitalarias) y *A. calcoaceticus*, presente en la naturaleza y que hace parte de la microbiota del cuerpo humano (8).

La mayoría de las especies del género *Acinetobacter* son microorganismos que se encuentran en el ambiente (agua, plantas, vegetales, suelo) e incluso en la microbiota normal de la piel humana. Sin embargo, *A. baumannii* no es un microorganismo ubicuo y no se observa con frecuencia en la naturaleza, ni como colonizador en la comunidad (9). Por el contrario, esta bacteria coloniza e infecta pacientes hospitalizados en estado crítico o francamente debilitados por sus comorbilidades, siendo una bacteria común en unidades de cuidado intensivo y unidades de quemados.

A. baumannii es uno de las bacterias más frecuentes en brotes de infección intrahospitalaria por su capacidad de adherencia y persistencia en equipos biomédicos, teclados, cortinas e incluso teléfonos celulares de los trabajadores de salud, siendo usualmente resistente a desinfectantes de nivel bajo o intermedio (10).

Adicionalmente a su alta capacidad para desarrollar resistencia a los antibióticos, hace de esta genoespecie un agente causal de diversas infecciones intrahospitalarias y elevadas tasas de mortalidad (5).

Un estudio realizado en unidades de cuidado intensivo reveló que después de 199 interacciones entre personal de la salud y pacientes colonizados o infectados con *A. baumannii* multiresistente, 38,7 % de los guantes o batas del personal de la salud resultaron contaminados y 4,5 % de ellos presentaron contaminación en sus manos después de la remoción de los guantes desechables (10). Estos porcentajes son elevados si se comparan con otros microorganismos de importancia clínica como *Pseudomonas aeruginosa* que solo se presentó en el 8,2 % de las batas y guantes del personal de salud. Otro estudio, realizado durante un brote, encontró que *A. baumannii* podía ser recuperado de la cama de pacientes infectados hasta nueve días después del alta hospitalaria, lo que demuestra la habilidad de esta bacteria para sobrevivir por largo tiempo en superficies inanimadas (11). En el medio hospitalario *A. baumannii* origina diversidad de cuadros clínicos, principalmente neumonía asociada a ventilador y bacteriemia (12). Otras manifestaciones incluyen infecciones quirúrgicas, infecciones de tracto urinario relacionadas con sondas vesicales, meningitis relacionadas con derivaciones ventriculares externas e infecciones en piel y tejidos blandos en pacientes quemados y militares heridos en combate (13,14).

En muchas ocasiones los aislamientos de *A. baumannii* obtenidos a partir de muestras respirato-

rias o de orina, pueden corresponder a una colonización más que a una infección, por lo que la presentación de signos y síntomas cumplen un papel especial para orientar al clínico en la definición del proceso infeccioso (15). Los factores de riesgo que predisponen a infecciones por *A. baumannii* incluyen el uso previo de antibióticos, cirugías mayores, trauma, quemaduras, inmunosupresión y la presencia de dispositivos médicos invasivos, principalmente la ventilación mecánica (5,12).

La mortalidad atribuible a las infecciones por *A. baumannii* es difícil de determinar ya que la bacteria infecta a pacientes con enfermedades graves y diferentes comorbilidades (15). En algunos estudios se ha encontrado que la mortalidad atribuible a la bacteria oscila entre 7,8 y 23 % en salas diferentes y del 10 al 43 % en dichas unidades (16, 17).

En Colombia, en un estudio realizado en 165 pacientes adultos con infecciones por *A. baumannii*, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a 30 días en las infecciones ocasionadas por cepas resistentes a carbapenémicos en comparación a las sensibles; pero dicha resistencia sí fue asociada estadísticamente con mayores costos de hospitalización (18).

Aunque la variedad en los porcentajes de mortalidad está dada por las diferencias en la población y la metodología utilizada, se ha observado que hay ciertos factores que favorecen su aumento en los pacientes infectados con *A. baumannii*. Entre estos se encuentran la estancia en unidades de cuidado intensivo, la administración inadecuada del tratamiento y la resistencia a carbapenémicos (16,19). Se ha reportado que la mortalidad puede ser hasta del 80 % cuando existe infección por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (20).

MECANISMOS DE RESISTENCIA

A. baumannii ha desarrollado diversos mecanismos de resistencia, entre los cuales se incluyen: β -lactamasas, sobreexpresión de bombas de expulsión, pérdida de porinas y modificación del blanco de acción de los antibióticos.

Mecanismos de resistencia intrínsecos

A. baumannii posee una cefalosporinasa tipo AmpC no inducible denominada ADC (del inglés: *Acinetobacter-derived cephalosporinase*), siendo éste el mecanismo de resistencia más frecuente de esta bacteria a los β -lactámicos (6). La sobreexpresión de ADC está mediada por la presencia de secuencias de inserción que contienen promotores que favorecen la transcripción del gen, como la ISAba1 e ISAba125 (21).

Se estima que aproximadamente 50 % de las cepas de *A. baumannii* tienen hiperproducción de ADC (9). Cuando esta enzima se expresa en bajo nivel confiere resistencia a ampicilina; sin embargo, cuando está sobreexpresada produce resistencia a cefalotina, piperacilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam, sin afectar carbapenémicos, ni cefepime (21). Algunas de estas enzimas (ADC-33 y ADC-56) han sido consideradas como AmpC de espectro extendido o ESAC (del inglés: *extended-spectrum AmpC*), por lo que pueden hidrolizar también cefepime (22).

Otro mecanismo de resistencia intrínseco en *A. baumannii* es la presencia de la oxacilinasasa OXA-51, cuya expresión basal hidroliza débilmente penicilinas y carbapenémicos; su sobreexpresión también es mediada por la secuencia de inserción ISAba1 en un mecanismo similar a la AmpC cromosómica (23).

Mecanismos de resistencia adquiridos

β -lactámicos: Es poco frecuente encontrar cepas de *A. baumannii* sensibles a todos los β -lactámicos y en especial a las penicilinas y cefalosporinas. Los mecanismos de resistencia a este grupo de antibióticos comprenden mecanismos enzimáticos y no enzimáticos.

Los mecanismos enzimáticos consisten en la degradación del β -lactámico mediada por diferentes tipos de β -lactamasas, dentro de las cuales se encuentran las β -lactamasas de clase A, B o D, de acuerdo con la clasificación de Ambler (24) (cuadro 1). Muchas de estas β -lactamasas pueden estar en elementos genéticos móviles como integrones, plásmidos y transposones, por lo que el uso repetitivo de un antibiótico puede llevar a la expresión de múltiples mecanismos de resistencia que pueden fácilmente diseminarse hacia otras bacterias (9).

Dentro de las β -lactamasas de clase A, se encuentran las de amplio espectro relacionadas con resistencia a penicilinas (TEM-1, TEM-2 y la carbenicilinas CARB-5), las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) como VEB-1, PER-1, TEM-92 y CTX-M-2 y las de tipo KPC. (6). Esta última β -lactamasa fue reportada inicialmente en el 2001 en cepas de *Klebsiella pneumoniae* (25), pero en la actualidad se ha diseminado no solo a otras enterobacterias como *Enterobacter spp*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica* y *Serratia marcescens*, sino también a bacilos gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (26).

Las β -lactamasas de clase B o metalo- β -lactamasas comprenden un grupo de enzimas que no son inhibidas por el ácido clavulánico ni por el tazobactam, pero son sensibles a la inhibición por agentes quelantes como el EDTA. De los seis grupos descritos hasta la fecha, cinco han sido identificados en *A. baumannii* incluyendo IMP, VIM, SIM, SPM y NDM (27,28,29). La mayoría de estas enzimas han sido encontradas en

integrones con determinantes de resistencia a aminoglicósidos (9).

Las β -lactamasas de clase D u oxacilinasas son las que se describen con mayor frecuencia en cepas de *A. baumannii*, siendo las principales OXA-24, OXA-23, OXA-51 y OXA-58, estas tres últimas asociadas con el elemento de inserción ISAba1 que aumenta su expresión. Estas enzimas pueden estar codificadas en plásmidos, excepto OXA-51, codificada en el cromosoma bacteriano y con frecuencia usada como marcador de especie (23). Sin embargo, recientemente esta oxacilinasas, junto con la OXA-58, fueron reportadas en enterobacterias, lo que evidencia la capacidad de diseminación a bacterias de otro género (30).

Los mecanismos no enzimáticos de resistencia a β -lactámicos incluyen la alteración de las proteínas de membrana externa denominadas OMPs (del inglés: *outer membrane proteins*), que conducen a una disminución de la permeabilidad de la membrana, bombas de expulsión que, como su nombre lo indica, expulsan el antibiótico y alteración de las proteínas de unión a penicilina o PBPs (del inglés: *penicillin binding protein*), cuando son blanco del medicamento (31).

Con relación a los cambios en las OMPs se han descrito alteraciones en proteínas como la CarO asociada con resistencia a meropenem e imipenem (32) y la OmpW, la cual es homóloga a las OmpW encontradas en *E. coli* y *P. aeruginosa*, que disminuye la entrada de colistina y de los β -lactámicos al interior de la bacteria (9,31). También se ha descrito una OMP de 43 kDa perteneciente a la familia de las OprD (*OprD-like*), relacionada con cierre de porinas para imipenem.

Dentro de las bombas de expulsión, la más estudiada es el sistema AdeABC, que puede expulsar β -lactámicos (incluyendo carbapenémicos), aminoglicósidos, macrólidos, cloranfenicol, tigeciclina, tetraciclinas, fluoroquinolonas y trimetoprim (9).

Cuadro 1. Mecanismos enzimáticos de resistencia a β -lactámicos en *A. baumannii*

| β -lactamasa | Variantes | Perfil de resistencia |
|--------------------|---|---|
| Clase A | Betalactamasas de amplio espectro: TEM-1, TEM-2, CARB-5, VEB-1, PER-1, PER-2, TEM-92, TEM-116. SHV-5, SHV-12, CTX-M-2, CTX-M-43 Carbapenemasas KPC | Penicilinas Cefalosporinas de espectro extendido, aztreonam Carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. |
| Clase B | Carbapenemasas IMP, VIM, SPM, SIM y NDM | Carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, no hidrolizan el aztreonam |
| Clase D | Carbapenemasas: OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-51 | Carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas (débilmente cefalosporinas de tercera y cuarta generación) |

Finalmente, con relación a las proteínas de unión a penicilina, se ha descrito que la ausencia de la PBP2a podría conferir resistencia a imipenem y meropenem. La carencia simultánea de esta proteína y de la PBP2b se asocia con niveles de resistencia más elevada a estos antibióticos (6).

Aminoglicósidos: existen diferentes enzimas modificantes de aminoglicósidos y bombas de expulsión que confieren resistencia a este grupo de antibióticos (33). Las enzimas modificantes (acetiltransferasas -AAC-, nucleotiltransferasas -ANT- y fosfotransferasas -APH-) producen diferentes fenotipos de resistencia selectiva en los aminoglicósidos (34).

Sin embargo, cuando estas enzimas se combinan con bombas de expulsión como la AdeABC pueden conferir resistencia a todos los aminoglicósidos (6). La metilación de la subunidad 16S del rRNA mediada por el gen *armA* también ha sido descrita en *A. baumannii* y al actuar sobre el blanco de acción de los aminoglicósidos también confiere resistencia a todos ellos (34). La gentamicina y la kanamicina también son sustratos para la bomba AbeM (9) (cuadro 2).

Quinolonas: la resistencia a quinolonas está mediada por mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* que codifican para las subunidades A de la ADN girasa y la topoisomerasa IV, respectiva-

mente (33). Las quinolonas son sustratos de las bombas AdeABC y la AbeM (9) (cuadro 2).

Tetraciclinas y glicilciclinas: la resistencia de *A. baumannii* a este grupo de antibióticos está mediada por bombas de expulsión y proteínas de protección ribosomal. Las bombas de expulsión incluyen TetA y TetB, codificadas por los genes *tet(A)* y *tet(B)*; la primera confiere resistencia solo a tetraciclina, mientras que la segunda expulsa tetraciclina y minociclina (35). La codificación de las proteínas de protección ribosomal está mediada por el gen *tet(M)*, en un mecanismo idéntico al descrito en *Staphylococcus aureus*, pero que se encuentra poco en *A. baumannii* (9). La bomba expulsión AdeABC también puede expulsar tetraciclinas y la tigeciclina (cuadro 2).

Colistina: la resistencia a colistina ha sido asociada con los genes *pmrA* y *pmrB* que originan cambios en genes relacionados con la modificación del lípido A, con la pérdida o deficiencia de la producción de lipopolisacárido y con la modificación de la porina OmpW (36) (37) (cuadro 2).

Trimetoprim, sulfonamidas y cloranfenicol: la resistencia a sulfonamida está mediada por el gen *sul* que se encuentran en la región 3' de un integrón (9). El gen *dhfr* confiere resistencia a trimetoprim, mientras que la bomba de expulsión

CraA (del inglés: *chloramphenicol resistance Acinetobacter*) confiere resistencia a cloranfenicol. La bomba AdeABC también confiere resistencia a estos dos últimos antibióticos (9,35) (cuadro 2).

Cuadro 2. Mecanismos de resistencia de *A. baumannii* a antibióticos diferentes de los β-lactámicos

| Grupo de antibióticos | Mecanismo de resistencia | Variantes | Perfil de resistencia |
|--|--|---------------------------|-----------------------------------|
| Aminoglicósidos | Enzimas modificadoras de aminoglicósidos | AAC, ANT, APH | Variable |
| | Metilación 16S RNA | <i>armA</i> | Todos los aminoglicósidos |
| | Bombas de expulsión | AdeABC | Todos los aminoglicósidos. |
| Quinolonas | Bombas de expulsión | AdeM | Gentamicina, kanamicina |
| | | <i>gyrA</i> , <i>parC</i> | Variable |
| | Mutación genética | AdeABC | Todas las quinolonas |
| Tetraciclinas, glicilciclinas | Bombas de expulsión | AdeM | Variable |
| | | Tet (A) | Tetraciclina, pero no minociclina |
| | | Tet (B) | Tetraciclina, minociclina |
| | Protección ribosomal | AdeABC | Tetracilinas, glicilciclinas |
| Polimixinas | Modificación lípido A | <i>tet(M)</i> | Tetraciclinas |
| | | <i>pmrA</i> , <i>pmrB</i> | Colistina |
| Trimetoprim, sulfonamidas, Cloranfenicol | Modificación porinas | OmpW | Colistina |
| | | Alteración del blanco | <i>pmrA</i> , <i>pmrB</i> |
| | Bombas de expulsión | <i>ompW</i> | Colistina |
| Trimetoprim, sulfonamidas, Cloranfenicol | Alteración del blanco | <i>sul</i> | Sulfonamidas |
| | | <i>dnfr</i> | Trimetoprim |
| | | CraA | Cloranfenicol |
| | | AdeABC | Trimetoprim, cloranfenicol |

DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA

A. baumannii es un cocobacilo que tiende a retener el cristal violeta, por lo que puede ser identificado erróneamente como una bacteria gram positiva (38). Sumado a esto, las pruebas de identificación convencionales y comerciales tienen limitaciones en la diferenciación de las especies *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii* y *A. nosocomialis* que pertenecen al complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, por lo que algunas cepas pueden ser identificadas como *A. baumannii* sin realmente serlo (39).

Esto ha ocurrido con métodos como el API 20NE (40) y con los sistemas automatizados Vitek 2, Phoenix y MicroScan WalkAway; en los cuales los sustratos no son específicos para la diferenciación de las especies que componen dicho complejo y las bases de datos carecen de información para su identificación (9). Por lo anterior, la diferenciación de estas especies solo es posible por pruebas moleculares basadas en patrones de restricciones de genes que codifican para el rRNA o la proteína RecA (12).

Con respecto a las pruebas de sensibilidad, el E-test ha presentado falencias en la detección de la resistencia a tigeciclina, uno de los antibióticos usados para el tratamiento de cepas resistentes a carbapenémicos (41). Sin embargo, el



CHROMagar *Acinetobacter* es un método comercial que ha sido utilizado para la identificación de *A. baumannii* multirresistente y ha demostrado ser selectivo para esta bacteria y para aquellas cepas resistentes a carbapenémicos (42). Los métodos automatizados también tienen falencias en la detección de resistencia antimicrobiana, tal y como lo demuestra un estudio realizado para evaluar la sensibilidad a carbapenémicos en cepas del complejo *A. baumannii*-*A. calcoaceticus*, utilizando tres métodos manuales (E-test, difusión en disco y microdilución) y tres automatizados (MicroScan, Phoenix y Vitek 2) (43). En este estudio los métodos manuales tuvieron un mejor desempeño frente a los métodos automatizados, al ser comparados con el método de referencia (microdilución).

A la fecha no se cuenta con métodos fenotípicos estandarizados por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) para la detección de β -lactamasas. Sin embargo, algunas técnicas han tenido un buen desempeño en la detección de metalo- β -lactamasas como la prueba de sinergismo con EDTA. Esta técnica se basa en la capacidad de los quelantes como el EDTA para interactuar con el zinc que está en el sitio activo de estas enzimas. Para esto se colocan dos discos de imipenem y dos de meropenem de 10 μ g en un agar Mueller Hinton y a un disco de cada antibiótico se le adiciona EDTA (44). Un resultado positivo está dado por la presencia de una zona de agrandamiento del halo en el disco que tiene el quelante. Algunos quelantes como en MPA (3 μ l) y SMA (3 mg) en combinación con el EDTA han demostrado ser mejores para la detección de metalo- β -lactamasas en *Acinetobacter* (45).

El test tridimensional, usado previamente para la detección de AmpC, ha sido utilizado por varias instituciones hospitalarias y grupos de investigación para la detección de carbapenemasas incluyendo KPC, oxacilinasas y metalo- β -lactamasas. con resultados satisfactorios, no solo para *A. baumannii*, sino también para otras bacterias como *E. cloacae*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. En

esta prueba se agrega un extracto bacteriano, obtenido por lisis mecánica, en un hendidura ubicada a 5 mm de un disco de imipenem en un agar Muller Hinton sembrado con una cepa de *E. coli* DH5 α . Un resultado positivo está dado por una deformidad del halo de inhibición después de una incubación a 37 °C durante 18-24 horas (46).

La carencia de técnicas fenotípicas estandarizadas para la detección de mecanismos de resistencia en *A. baumannii*, ha llevado a que las técnicas basadas en biología molecular constituyan una excelente alternativa. Así, mediante el uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden ser detectadas no solo las oxacilinasas OXA-51, OXA-58, OXA-23 y OXA-24, también las carbapenemasas NDM y KPC y la secuencia de inserción ISAba1 (47, 48).

La epidemiología molecular, que combina los métodos de biología molecular con la epidemiología tradicional, ha sido un buen instrumento para el estudio de la diseminación de esta bacteria en el ambiente hospitalario. El uso de electroforesis en gel de campo pulsado, la tipificación de secuencias de múltiples locus y la tipificación por amplificación de secuencias repetidas, han sido útiles en estudios de brotes y como herramientas fundamentales para conocer el comportamiento de estas infecciones en el ámbito clínico (49-51).

SITUACIÓN EN SURAMÉRICA Y EN COLOMBIA

Los porcentajes de resistencia en bacterias gram negativas, incluyendo *A. baumannii*, son más altos en Suramérica en comparación con los de Europa y Estados Unidos (52). En un estudio realizado por el Programa de Vigilancia SENTRY en el que se evaluaron los porcentajes de resis-

tencia de bacilos gram negativos recolectados en Argentina, Brasil y Chile, se encontró que los porcentajes de resistencia a imipenem en *A. baumannii* aumentaron de 6,4 % , 12,6 % y 0,0 % en el 2008 a 84,9 % , 71,4 % y 50,0 % en el 2010 en Argentina, Brasil y Chile, respectivamente (53).

En estas cepas se encontraron diferentes oxacilinasas: Argentina OXA-23 y OXA-24, Brasil OXA-23, Chile OXA-58 y México OXA-24. La OXA-58 también se ha descrito en Bolivia y Venezuela (54,55). La metalo- β -lactamasa IMP ha sido descrita en Brasil y Puerto Rico fue el primer país en reportar KPC en esta bacteria (56)

En Colombia se reportó para 2005 una resistencia a carbapenémicos cercana al 38 % en *A. baumannii*, que aumentó al 41 % para el 2008 y al 45,5 % para el año 2009 (57,58).

En un estudio realizado en seis ciudades del país donde se recolectaron 66 aislamientos de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, OXA-51 fue detectada en todas las muestras y OXA-23 en 65 de los 66 aislamientos (52). En estas cepas la secuencia de inserción ISAba1 se encontró asociada con la OXA-23. Aunque en el país solo se había reportado la diseminación de OXA-23 (52), en el 2010 se reportó la presencia de OXA-72 (perteneciente al grupo de OXA-24) en un aislamiento de *A. baumannii* en un hospital de tercer nivel de complejidad en Bogotá (59).

La presencia de metalo- β -lactamasas en cepas de *A. baumannii* ha sido reportada en el país usando la prueba de sinergismo con imipenem y EDTA, encontrándose en una frecuencia de 17,7 % de 45 aislamientos resistentes a carbapenémicos (60). En febrero del 2013, se reportó en Cali el primer caso de *A. baumannii* productor de la metalo- β -lactamasa NDM a partir de una muestra de secreción abdominal, confirmado por biología molecular (61).

Con relación a la resistencia a quinolonas, en Montería se reportó la presencia de mutaciones del gen *gyrA* en aislamientos de *A. baumannii* re-

sistentes a quinolonas, mientras que los genes *parC* y *adeB* no fueron encontrados (62).

En la caracterización de un brote de *A. baumannii* en una unidad de cuidados intensivos de Bogotá, se encontró que los aislamientos estaban relacionados genéticamente, basados en electroforesis en gel de campo pulsado y se pudo determinar que la nutrición parenteral y el tiempo de exposición antibióticos estuvieron asociados con la infección (63).

En Medellín, el Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín (GERMEN), que recoge la información de los perfiles de sensibilidad bacteriana de 25 hospitales y nueve laboratorios clínicos del Valle de Aburrá, reportó para 2013 una sensibilidad del 56,2 % y del 60,9 % a meropenem e imipenem, respectivamente, en aislamientos provenientes de unidades de cuidados intensivos, y del 73,9 % y del 72,4 % a meropenem e imipenem, respectivamente, en aislamientos obtenidos en servicios de hospitalización diferentes a unidades de cuidados intensivos (64). En la ciudad solo se ha reportado la presencia de OXA-23, la cual ha sido relacionada con la alta resistencia de *A. baumannii* a los carbapenémicos en el país (52).

CONCLUSIÓN

A. baumannii es una bacteria que con el paso del tiempo ha ganado importancia clínica, llegando a ser parte de los microorganismos que causan infecciones intrahospitalarias y mayor mortalidad. En esta revisión se describió la capacidad que tiene la bacteria de desarrollar resistencia a los antimicrobianos y la habilidad de diseminarse a pacientes y al ambiente hospitalario. Diferentes estudios han demostrado que el uso de una terapia inadecuada puede originar la expresión de mecanismos de resistencia y aumentar los porcentajes de mortalidad; de ahí que la terapia empírica sea determinante para la evolución del paciente y más aún con las limitaciones

de los métodos comerciales para la identificación y sensibilidad de la bacteria.

A pesar de que en nuestra región son altos los porcentajes de resistencia a carbapenémicos, se conoce poco sobre la epidemiología de estas infecciones y los mecanismos moleculares que median dicha resistencia, una información relevante para el establecimiento de medidas de prevención y control más certeras.

Financiación

Este trabajo fue realizado en el marco de un proyecto financiado por el *Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias* (proyecto: 418-2011) y por el Comité para el Desarrollo de la Investigación, CODI, Universidad de Antioquia (proyecto: CIMB-068-12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Memish ZA, Shibl AM, Kambal AM, Ohaly YA, Ishaq A, Livermore DM. Antimicrobial resistance among non-fermenting Gram-negative bacteria in Saudi Arabia. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1701-5.
2. Gaynes R, Edwards JR, System NNIS. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005;41(6):848-54.
3. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(12):939-51.
4. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(5):736-55.
5. Torres HA, Vázquez EG, Yagüe G, Gómez JG. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: clinical update and new highlights. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23(1):12-9.
6. Vila J, Marco F. Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010; 28(10):726-36.
7. Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJ, Deschaght P, Passet V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol.* 2011;162(4):393-404.
8. Kamolvit W, Higgins PG, Paterson DL, Seifert H. Multiplex PCR to detect the genes encoding naturally occurring oxacillinases in *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother.* 2013.
9. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3):538-82.
10. Morgan DJ, Liang SY, Smith CL, Johnson JK, Harris AD, Furuno JP, et al. Frequent multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(7):716-21.
11. Catalano M, Quelle LS, JERIC PE, Di Martino A, Maimone SM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and during sporadic cases. *J Hosp Infect.* 1999;42(1):27-35.
12. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(11):868-73.
13. Sebeny PJ, Riddle MS, Petersen K. *Acinetobacter baumannii* skin and soft-tissue infection associated with war trauma. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):444-9.

14. Barbut F, Yezli S, Mimoun M, Pham J, Chaouat M, Otter JA. Reducing the spread of *Acinetobacter baumannii* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on a burns unit through the intervention of an infection control bundle. *Burns*. 2013 May;39(3):395-403.
15. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(2):105-14.
16. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care*. 2006;10(2):R48.
17. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kim YR, Park YJ, Kang MW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci*. 2012;27(5):471-5.
18. Lemos EV, De la Hoz Restrepo F, Alvis N, Quevedo E, Cañon O, León Y. *Acinetobacter baumannii* - related mortality in intensive care units in Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(4):287-94.
19. Prata-Rocha ML, Gontijo-Filho PP, Melo GB. Factors influencing survival in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Braz J Infect Dis*. 2012;16(3):237-41.
20. Kim SY, Jung JY, Kang YA, Lim JE, Kim EY, Lee SK, et al. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. *J Korean Med Sci*. 2012;27(8):939-47.
21. Lopes BS, Amyes SG. Role of ISAbal and ISAbal25 in governing the expression of blaADC in clinically relevant *Acinetobacter baumannii* strains resistant to cephalosporins. *J Med Microbiol*. 2012;61(Pt 8):1103-8.
22. Tian GB, Adams-Haduch JM, Taracila M, Bonomo RA, Wang HN, Doi Y. Extended-spectrum AmpC cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*: ADC-56 confers resistance to cefepime. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10):4922-5.
23. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):219-26.
24. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289(1036):321-31.
25. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):1151-61.
26. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J*. 2011;104(1):40-5.
27. Shahcheraghi F, Abbasalipour M, Feizabadi M, Ebrahimipour G, Akbari N. Isolation and genetic characterization of metallo- β -lactamase and carbapenemase producing strains of *Acinetobacter baumannii* from patients at Tehran hospitals. *Iran J Microbiol*. 2011;3(2):68-74.
28. Niranjan DK, Singh NP, Manchanda V, Rai S, Kaur IR. Multiple carbapenem hydrolyzing genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Indian J Med Microbiol*. 2013;31(3):237-41.
29. Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1



- and *armA* in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(10):2253-4.
30. Leski TA, Bangura U, Jimmy DH, Ansumana R, Lizewski SE, Li RW, et al. Identification of blaOXA-51-like, blaOXA-58, blaDIM-1, and blaVIM Carbapenemase Genes in Hospital Enterobacteriaceae Isolates from Sierra Leone. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2435-8.
 31. Tiwari V, Vashist J, Kapil A, Moganty RR. Comparative proteomics of inner membrane fraction from carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with a reference strain. *PLoS One.* 2012;7(6):e39451.
 32. Mussii MA, Relling VM, Limansky AS, Viale AM. CarO, an *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein involved in carbapenem resistance, is essential for -ornithine uptake. *FEBS Letters.* 2007; 581(29):5573-8
 33. Lee K, Yong D, Jeong SH, Chong Y. Multi-drug-resistant *Acinetobacter* spp.: increasingly problematic nosocomial pathogens. *Yonsei Med J.* 2011;52(6):879-91.
 34. Akers KS, Chaney C, Barsoumian A, Beckius M, Zera W, Yu X, et al. Aminoglycoside resistance and susceptibility testing errors in *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1132-8.
 35. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):947-53.
 36. Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JD, Vinogradov E, Seemann T, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):4971-7.
 37. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, Lavender H, Murthy AR, Jacobs MR, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(9):3628-34.
 38. Allen D, Hartman B. *Acinetobacter* species. En: Mandell G, Bernet J, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2005. Pp. 2634-2636.
 39. Radice M, Marín M, Giovanakis M, Vay C, Almuzara M, Limansky A, et al. Antimicrobial susceptibility testing in clinically relevant non-fermenting gram-negative bacilli: recommendations from the Antimicrobial Agents Subcommittee of the Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas, Asociación Argentina de Microbiología. *Rev Argent Microbiol.* 2011;43(2):136-53.
 40. Bernards AT, van der Toorn J, van Boven CP, Dijkshoorn L. Evaluation of the ability of a commercial system to identify *Acinetobacter* genomic species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15(4):303-8.
 41. Akin FE, Bayram A, Balci I. Comparison of disc diffusion, E-test, and broth microdilution methods for the determination of resistance to colistin, polymyxin B, and tigecycline in multi-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44(2):203-10.
 42. Wareham DW, Gordon NC. Modifications to CHROMagar *Acinetobacter* for improved selective growth of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Pathol.* 2011;64(2):164-7.
 43. Markelz AE, Mende K, Murray CK, Yu X, Zera WC, Hospenthal DR, et al. Carbapenem susceptibility testing errors using three automated systems, disk diffusion, Etest, and broth microdilution and carbapenem resistance genes in isolates of *Acinetobacter baumannii*-

- calcoaceticus* complex. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(10):4707-11.
44. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana de Bogotá GREBO. Manual de Actualización en Resistencia Bacteriana y Normas CLSI M100-S20. 2010: 29.
 45. Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y. Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double-disk synergy test for differentiating metallo-beta-lactamase-producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. J Clin Microbiol. 2003; 41(10): 4623-9.
 46. Correa A. Evaluación del test tridimensional como tamizaje inicial para la detección de carbapenemasas en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. VI Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas 2008.
 47. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, et al. The role of ISAbal1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. FEMS Microbiol Lett. 2006;258(1):72-7.
 48. Bonnin RA, Naas T, Poirel L, Nordmann P. Phenotypic, biochemical, and molecular techniques for detection of metallo- β -lactamase NDM in *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol. 2012;50(4):1419-21.
 49. Durmaz R, Otlu B, Koksall F, Hosoglu S, Ozturk R, Ersoy Y, et al. The optimization of a rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for the typing of *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Jpn J Infect Dis. 2009;62(5):372-7.
 50. Fontana C, Favaro M, Minelli S, Bossa MC, Testore GP, Leonardis F, et al. *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit: a novel system to study clonal relationship among the isolates. BMC Infect Dis. 2008;8:79.
 51. Bartual SG, Seifert H, Hippler C, Luzon MA, Wisplinghoff H, Rodríguez-Valera F. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol. 2005;43(9):4382-90.
 52. Villegas MV, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzman AM, Woodford N, et al. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 Carbapenemase in Colombian hospitals. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(6):2001-4.
 53. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73(4):354-60.
 54. Sevillano E, Fernández E, Bustamante Z, Zabalaga S, Rosales I, Umaran A, et al. Emergence and clonal dissemination of carbapenem-hydrolysing OXA-58-producing *Acinetobacter baumannii* isolates in Bolivia. J Med Microbiol. 2012;61(Pt 1):80-4.
 55. Opazo A, Domínguez M, Bello H, Amyes SG, González-Rocha G. OXA-type carbapenemases in *Acinetobacter baumannii* in South America. J Infect Dev Ctries. 2012;6(4):311-6.
 56. Gales AC, Tognim MC, Reis AO, Jones RN, Sader HS. Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;45(1):77-9.
 57. Miranda MC, Perez F, Zuluaga T, Olivera Mdel R, Correa A, Reyes SL, et al. Antimicrobial resistance in gram negative bacteria isolated from intensive care units of Colombian hospitals, WHONET 2003, 2004 and 2005. Biomedica. 2006;26(3):424-33.
 58. Briceño DF, Correa A, Valencia C, Torres JA, Pacheco R, Montealegre MC, et al. Antimi-



- icrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia. *Biomedica*. 2010;30(3):371-81.
59. Saavedra SY, Castillo JS, LEAL AL, Saavedra C. First report of OXA-72 carbapenemase in clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* in Colombia. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-Vienna, Austria, 10 - 13 April 2010
60. Pedro M, Máximo M, Salim M. *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* productores de meyallo-B-lactamasas en el principal hospital de Córdoba. *Infectio*; 2005. p. 6.
61. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia epidemiológica comunitaria en las entidades territoriales departamentales y distritales, Colombia, 2012, *Inf Quinc Epidem Nac* 2013; 18 (10): 111-120.
62. Pedro M, Salim M. Mutación en el gen *gyrA* de aislamientos hospitalarios de *Acinetobacter baumannii* en Montería, Colombia. *Infectio*; 2010. p. 97-104.
63. Nancy Y, Cristina SI, Paula H, Hernando G, Hernando A, Milciades I, et al. Caracterización de un brote de infección por *Acinetobacter baumannii* en una unidad de cuidado crítico, Bogotá, Colombia. *Infectio*; 2008.
64. Grupo para el Estudio de la Resistencia a antibióticos de Medellín [acceso 10 de octubre de 2013]. *Acinetobacter baumannii*. Disponible en: <http://www.grupogermen.org/pdf/Acine-toacter.pdf>