

Acinetobacter baumannii: problemático y además multirresistente

Acinetobacter baumannii: problematic and multiresistant

La *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) acaba de publicar una "lista de choque", una especie de lista negra de alta prioridad para llamar la atención sobre los seis microorganismos más peligrosos que tenemos entre manos, no sólo por su virulencia sino por ser resistentes a la gran mayoría de los antibióticos disponibles en la actualidad.

La comunicación de marzo de este año señala que "estos seis patógenos son causa de especial preocupación por ser multirresistentes y porque sólo pocos o ningún antibiótico se encuentra en desarrollo para su tratamiento". En la cabeza de la lista se encuentra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, seguido de *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus* spp., *Enterococcus faecium* y *Pseudomonas aeruginosa*.

El artículo indica, además, que desde 1998 la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos ha aprobado tan sólo diez nuevos antibióticos y que sólo dos son realmente novedosos. Advierte, también, que las compañías farmacéuticas no tienen por ahora interés alguno en el desarrollo de nuevas moléculas y que muchas de ellas han abandonado el campo de los antibióticos por completo. Para las grandes transnacionales, el descubrimiento y el desarrollo clínico de nuevos agentes antiinfecciosos no tiene un incentivo económico debido, fundamentalmente, a la baja tasa de retorno de la inversión (1, 2).

Por otro lado, el control y el manejo de las infecciones hospitalarias se ha constituido en un problema fundamental para la atención en salud. Las infecciones adquiridas en los hospitales incrementan la morbilidad, la mortalidad y la estancia hospitalaria; asimismo, causan un enorme impacto en los costos. Se estima, por ejemplo, que el aumento promedio en los Estados Unidos por cada una de estas infecciones supera los US\$ 15.000 (3).

En estos casos, la mortalidad incrementada puede explicarse, al menos en parte, porque el paciente tiene una probabilidad alta de recibir un tratamiento antibiótico incorrecto. La dificultad en el uso de antibióticos radica en la necesidad de equilibrar dos objetivos *a priori* conflictivos: la provisión de una terapia agresiva y acertada para tratar las infecciones de manera adecuada y, al mismo tiempo, limitar el uso excesivo de antibióticos con el fin de controlar la selección y diseminación de la resistencia bacteriana (4, 5). El tratamiento con una terapia antibiótica atinada es particularmente problemático cuando se toma la decisión inicial, ya que la identificación del patógeno y la información sobre susceptibilidad no están disponibles en ese momento.

En un estudio reciente de 135 episodios de neumonía asociada con el respirador, se encontró que aun la combinación de tres antibióticos era inapropiada para proveer un manejo efectivo en más de 88% de los episodios (6). Por tanto, es lógico pensar que la selección de primera intención de los antibióticos adecuados es más difícil en la medida en que aumenta la resistencia.

En la misma publicación, los pacientes que fueron tratados de manera inadecuada tuvieron una morbilidad y mortalidad significativamente mayor que los que recibieron una cura apropiada (52% Vs. 12%) (6).

En este número de la revista, Pinzón *et al.* muestran los resultados de la detección de un grupo endémico de *Acinetobacter baumannii* que permaneció durante los 10 meses del estudio en la unidad de quemados del Hospital Simón Bolívar de Bogotá. Los autores destacan 25 aislamientos provenientes de pacientes (17 de ellos a partir de hemocultivos) y 3 ambientales. 64,2% de los gérmenes aislados fueron resistentes a los carbapenémicos y, de estos últimos, 66,6% fueron, además, resistentes a todos

los betalactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas probados. De manera elegante se estudiaron cuidadosamente los mecanismos de resistencia: en 17 de 18 cepas resistentes a imipenem se demostró la presencia de carbapenemasas del tipo oxacilinasas y en todos los aislamientos resistentes a imipenem se detectó el gen *bla*_{oxa23} (7).

Las especies de *Acinetobacter* son organismos Gram negativos que se encuentran con frecuencia en el medio ambiente y, hasta hace un tiempo, se consideraban poco virulentas. Sin embargo, el complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* se ha erigido en un patógeno tanto hospitalario como de la comunidad, muy problemático y, además, multirresistente. La incidencia de infecciones graves por especies de *Acinetobacter* ha ido en aumento; la encuesta nacional de infección hospitalaria de los Estados Unidos indica que las cepas de *Acinetobacter* causaron 6,9% de las neumonías hospitalarias en 2003, comparadas con 1,4% en 1975; las tasas de bacteriemia, infección del sitio operatorio e infección urinaria también aumentaron en este período (de 1,8% a 2,4%, 0,5% a 2,1% y 0,6% a 1,6%, respectivamente) (1, 8).

A lo anterior se suma el rol ahora plenamente comprobado de especies de *Acinetobacter* en heridas de guerra, particularmente en soldados que han prestado su servicio en Irak y Afganistán. En estos casos se ha encontrado el germen en infecciones de heridas y en osteomielitis que se acompañan de bacteriemia usualmente en un lapso de 3 a 5 días; muchas de las cepas son multirresistentes. En el tsunami de 2004 y en la guerra del Vietnam se observaron experiencias similares (9, 10). Recientemente se ha descrito también un raro síndrome de neumonía fulminante adquirida en la comunidad por *A. baumannii*; el síndrome constituye una entidad clínica particular que se acompaña de una incidencia alta de bacteriemia, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada y muerte, cuando se compara con la neumonía hospitalaria causada por el mismo germen (11).

Los factores de riesgo que predisponen a la infección por *A. baumannii* incluyen alcoholismo, tabaquismo, enfermedad pulmonar crónica y procedimientos invasivos en el hospital. Si bien el microorganismo puede producir bacteriemia y afectar cualquier órgano, los pacientes que reciben respiración mecánica tienen un riesgo especial para el de-

sarrollo de neumonía hospitalaria. Usualmente la infección aparece como infiltrados multilobares, a menudo acompañadas de cavidades, derrame pleural y formación de fistulas. Las tasas de mortalidad se han estimado en 19% a 54% (8).

Los mecanismos de resistencia de *Acinetobacter* a los beta-lactámicos no se han aclarado por completo; sin embargo, la resistencia parece relacionarse a menudo con la producción de beta-lactamasas. Se han identificado otras formas: por ejemplo, las enzimas TEM-I y CarB parecen conferir resistencia a las penicilinas y a algunas cefalosporinas de espectro reducido, mientras que se piensa que las cefalosporinasas producidas en el cromosoma y las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), modulan la resistencia a cefalosporinas de amplio espectro (12). La resistencia a carbapenémicos la confieren diferentes mecanismos que incluyen la producción de carbapenemasas del tipo IMP y VIM, de beta-lactamasas tipo OXA, reducción de la captación celular, pérdida y reducción de la expresión de proteínas de la membrana externa y alteración de las proteínas de unión a las penicilinas.

En el estudio que nos ocupa, OXA₂₃ se detectó en todos los aislamientos resistentes a imipenem (7, 13, 14). La resistencia a los aminoglucósidos está mediada por enzimas que los modifican y la relacionada con quinolonas tiene que ver con mutaciones en la topoisomerasa IV (15, 16).

Tal como se menciona en el estudio de Pinzón *et al.*, los perfiles de resistencia de *A. baumannii* han aumentado de manera alarmante en las unidades de cuidado intensivo de Bogotá. Ésta supera el 60% en las cefalosporinas de tercera generación, piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos; en imipenem pasó de 10,5% en 2001 a 54,3% en 2005 (7).

Ante este panorama desolador, las posibilidades terapéuticas se ven notablemente menguadas por la ausencia de nuevos agentes antiinfecciosos. En algunos casos, los carbapenémicos y las combinaciones de beta-lactámico con un inhibidor de betalactamasa, como ampicilina-sulbactam, pueden tener una actividad útil; sin embargo, como se anotó anteriormente, las tasas de resistencia van en aumento (14).

Tal vez el agente más activo en las actuales circunstancias pudiera ser la colistina, un antibiótico de la "vieja guardia" que fue abandonado prematuramente del uso clínico por una toxicidad renal inaceptablemente alta (17). La tigeciclina es una

glicilciclina que está disponible desde hace poco en el país y puede ofrecer al clínico una alternativa terapéutica interesante debido a su actividad *in vitro* contra *A. baumannii*; hay en el momento estudios en proceso para evaluar su eficacia y seguridad en este tipo de infecciones (18).

No existen en el momento otros antibióticos en desarrollo para el manejo de las infecciones causadas por *Acinetobacter* multirresistente. Igual está sucediendo con muchos de los microorganismos mencionados en la "lista de choque" de la IDSA. Esta situación constituye un inquietante ejemplo de cómo las necesidades médicas no se compadecen en muchos casos con la investigación y el desarrollo de nuevos productos que las satisfagan. Es bien conocido que la producción de nuevos antibióticos está íntimamente ligada a los dólares que las multinacionales farmacéuticas invierten en investigación; éstas, infortunadamente, buscan primero satisfacer el lucro de sus accionistas y no los imperativos de la salud pública.

Guillermo PradaTrujillo, M.D., M.A.C.P., F.I.D.S.A.
Jefe de Infectología de la Fundación
Santa Fe de Bogotá

REFERENCIAS

1. **TALBOT GH, BRADLEY J, EDWARDS JE, ET AL.** Bad bugs need drugs : an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious Disease Society of America. *Clin Inf Dis* 2006;42:657-668.
2. **PROJAN SJ.** Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol* 2003;6:427-30.
3. **OWENS RC, RICE L.** Hospital based strategies for combating resistance. *Clin Inf Dis* 2006;42:S173-S181.
4. **ASCAR JF.** Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. *Clin Inf Dis* 1997;24 (Suppl): S17-18.
5. **FISH DN, OHLINGER MJ.** Antimicrobial resistance: factors and outcome. *Crit Care Clin* 2006; 22:291-311.
6. **KOLLEF MH, SHERMAN G, WARD S, ET AL.** Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-464.
7. **PINZÓN JO, MANTILLA JR, VALENZUELA EM.** Caracterización molecular de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* provenientes de la unidad de quemados de un hospital de tercer nivel de Bogotá. *Infectio* 2006;10(2):78-85.
8. **GAYNES R, EDWARDS JR.** Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *National Nosocomial Infection Surveillance System. Clin Inf Dis* 2005;41:848-54.
9. **DAVIS KA, MORAN KA, McALLISTER K, ET AL.** Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1218-24.
10. **GARZONI C, EMONET S, LEGOUT L, ET AL.** Atypical infections in tsunami survivors. *Emerg Inf Dis* 2005;11:1591-93.
11. **WAH-SHING L, CHUNG-MING C, KAY-YANG T, ET AL.** Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006;129(1):102-109.
12. **DANES C, NAVIA MM, RUIZ J ET AL.** Distribution of beta-lactamases in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates and the effect of Syn 2190 (AmpC inhibitor) on the MIC's of different beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:261-4.
13. **AFZAL-SHAH, WOODFORD N, LIVERMORE DM.** Characterization of OXA-25, OXA 26 and OXA 27, molecular class D beta-lactamases associated with carbapenem resistance in isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 583-8.
14. **QUALE J, BRATU S, LANDMAN D, ET AL.** Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. *Clin Inf Dis* 2003;37:214-20.
15. **MILLER GH, SABATELLI FJ, HARE RS, ET AL.** The most frequent aminoglycoside resistance mechanisms-changes with time and geographic area : a reflection of aminoglycoside usage patterns ? Aminoglycoside Resistance Study Groups. *Clin Inf Dis* 1997;24 (Suppl):S46-62.
16. **VILA J, RUIZ J, GONI P, ET AL.** Quinolone resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:757-62.
17. **FALAGAS ME, KASIAKOU SK.** Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Inf Dis* 2005;40:1333-41.
18. **BRADFORD PA, WAVER-SANDS DT, PETERSEN PJ.** In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin structure infections and complicated intra-abdominal infections. *Clin Inf Dis* 2005;41(Suppl 5):S315-32.

V Encuentro Nacional de Investigación en Enfermedades Infecciosas: afianzando el futuro

V National Meeting of Investigation on Infectious Diseases: standing surety for future

Si leemos con atención los resúmenes de los trabajos y los aportes interesantes que vamos a conocer por parte de nuestros grupos de investigación de este Encuentro, se podría decir que, como en las corridas de toros, no hay quinto malo. Luego de 10 años de iniciada esta aventura se puede ver una consolidación de grupos y temáticas. Si tomamos como punto de partida el primer encuentro, podemos observar como, por ejemplo, la investigación en VIH y la epidemiología molecular de infecciones se hacen cada vez más presentes e importantes por sus aportes, y que aparecen cada vez más resultados de estudios multicéntricos y de participación internacional.

Se aceptaron 174 trabajos y es grato mostrar la positiva evolución de la investigación en enfermedades infecciosas en el país; es de resaltar la vitalidad del área de micología y de investigación clínica. Una agradable sorpresa fue encontrar que el Encuentro tiene eco allende las fronteras y, en esta ocasión, se presenta un trabajo de México y otro de Venezuela.

El joven Capítulo del eje cafetero ha demostrado su vitalidad y compromiso y ha cumplido con agotadoras jornadas con el fin de cumplirle a la Asociación con este compromiso con seriedad y eficiencia. Fue muy difícil la selección de la modalidad y se debe entender que esto dependió de varios factores: la capacidad de cada área para programar la modalidad oral y la necesidad de lograr un equilibrio en la posibilidad de presentación de los diferentes grupos del país. Por ello es posible que en la modalidad de póster se encuentren trabajos de enorme valía y queremos invitar a que se aprecie con justo valor cada trabajo, sea en la modalidad oral o en afiche y que las sesiones de discusión de póster sean tanto o más animadas que las discusiones de las presentaciones orales. Hemos seleccionado un grupo de moderadores para cada una de ellas que esperamos logren incentivar la discusión y el debate de ideas.

Quisiera resaltar que, gracias a los encuentros de la ACIN, los que trabajamos en el área intercambiamos y conocemos mucho mejor lo que está haciendo cada grupo y cada dos años podemos llevarnos una idea de la epidemiología de muchas infecciones, el estado de la infección por VIH, los perfiles de resistencia bacteriana en nuestro medio y las interesantes y originales aproximaciones que en el área de ciencias básicas se realizan en Colombia a los problemas de las infecciones humanas.

Otro papel importante del Encuentro es como generador de motivación e inspiración para los estudiantes de pregrado y posgrado, posibilitando la reunión con pares y con los profesores de todo el país y abriendo las posibilidades de intercambio y pasantías.

Este Encuentro es único en el país por sus características y objetivos: se presentan sólo resultados de investigaciones originales y los investigadores son reconocidos en su esfuerzo pues se les dan todas las facilidades para su asistencia. La Asociación ha tomado una política correcta que debería ser ejemplo para el resto de sociedades científicas, al decidir invertir en el fomento de la investigación y cuyos efectos positivos vemos a través de cada encuentro realizado. Resaltamos, también, como cada vez más hay premios para diferentes áreas; en este Encuentro se reconocerá el esfuerzo en investigación básica, en investigación clínico-epidemiológica, habrá un premio apoyado por Glaxo-Smith-Kline para investigación en VIH y un premio de Wyeth en resistencia bacteriana. Aprovechemos, pues, todo lo que aporta este encuentro al conocimiento y que esperamos redunde en mejores políticas y prácticas para beneficio de los pacientes y las comunidades.

Finalmente, esperamos que el domingo, luego de la fiesta de despedida, puedan disfrutar de las diversas atracciones turísticas que ofrece el departamento del Quindío, nuevo gran destino turístico de Colombia que esperamos ayuden a promover.