



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**T E S I S**

**“RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y CLONALIDAD DE *A. BAUMANNI* CAUSANTES DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:**

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. EUGENIA RIVERA ALDRETE**

**TUTORA: DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO**

**INFECTOLOGA PEDIATRA ADJUNTA AL CURSO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA” O.D.**

**MEXICO DF NOVIEMBRE 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

**JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR.  
EDUARDO LICEAGA O.D.”**

---

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

**TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR.  
EDUARDO LICEAGA O.D.”**

---

DRA MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO

**TUTOR DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA  
PEDIATRIA EN HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA  
O.D.”**

---

DRA. MARIA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ

**JEFE DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL  
DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA O.D.”**

## **DEDICATORIA**

Hoy he comprobado que la vocación profesional que escogí no fue equivocada, por eso, me enorgullezco de haber terminado esta etapa de estudio y que gracias al esfuerzo y dedicación que me propuse pude lograr esta meta planteada.

Agradezco a Dios, por haberme permitido culminar esta etapa de estudio y otorgarme sabiduría, conocimiento y capacidad para entender la gran responsabilidad y sacrificio que significa la especialidad en Pediatría.

Con mucho afecto dedico este trabajo a mis padres por ser pilares fundamentales y personas especiales que en cada momento de mi vida me apoyaron para salir adelante y superarme.

A mis hermanas por la paciencia que en los inicios de mi carrera me empujaron para seguir adelante, por la entrega, comprensión y ayuda en los momentos difíciles de mi carrera.

A mi tutora de Tesis quien me supo orientar y me brindó su apoyo y confianza en todo momento, quien siempre estuvo dispuesta a prepararme y a enseñarme.

A todas las personas de buen corazón que siempre me dieron su ayuda incondicional y que con sus sabios consejos me impulsaron a seguir adelante y luchar por los objetivos trazados.

**GRACIAS.**

## INDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO DEL ESTUDIO	6
ANTECEDENTES HISTORICOS	6
CARACTERISTICAS MICROBIOLÓGICAS	7
EPIDEMIOLOGIA	7
FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PRONÓSTICOS	10
MECANISMOS DE RESISTENCIA	12
• ADQUISICIÓN DE GENES METALO- BETA LACTAMASAS	14
• PORINAS COMO CAUSA DE RESISTENCIA A CARBAPENEM	14
TRATAMIENTO	16
ANTIBIOTICOS ESPECÍFICOS	17
• COLISTIN	17
• SULBACTAM	18
• TETRACICLINAS	19
SINERGIA Y TERAPIA COMBINADA	20
CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS	22

## TITULO DE LA INVESTIGACION

### **RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y CLONALIDAD DE *A. BAUMANNII* CAUSANTES DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

#### **INTRODUCCION**

*Acinetobacter baumannii* era considerado como un microorganismo de poca relevancia clínica hasta hace unas décadas atrás, se ha convertido en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, constituyendo un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales. Esta bacteria afecta fundamentalmente a pacientes con enfermedades subyacentes graves, sometidos a cirugía, procedimientos invasivos, uso previo de antibióticos de amplio espectro e ingresos prolongados, incluyendo estancia en Unidades de Cuidados Intensivos.

Este microorganismo generalmente presenta resistencia a diversos grupos de antibióticos, por lo que actualmente suponen un gran problema de salud pública mundial. Las infecciones que causa tienen un peor pronóstico que las debidas a patógenos sensibles, debido en parte a que los tratamientos antimicrobianos instaurados antes de conocer datos microbiológicos que orienten o confirmen la etiología del proceso, no son efectivos en un importante número de casos.

Este aumento de resistencias antimicrobianas, unido al poco desarrollo de nuevos antibióticos (muy en especial frente a Gramnegativos), hace que cada vez se disponga de menos opciones terapéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades infecciosas.

En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, *Acinetobacter baumannii*, es responsable de un gran número de infecciones nosocomiales en los pacientes pediátricos, además de producir un incremento significativo en la mortalidad. En los últimos años la elección del tratamiento antimicrobiano se ha complicado por el

incremento en la resistencia a los diferentes antibióticos utilizados como primera opción.

El conocer los perfiles de resistencia antimicrobiana es de gran utilidad para definir una estrategia en el tratamiento de estos pacientes. De igual manera, realizar la identificación de las clonas de *Acinetobacter baumannii* circulantes dentro del Servicio de Pediatría, ayudaría a definir si existe transmisión de clonas entre los pacientes o si diferentes clonas son los agentes causales de las infecciones que presentan los pacientes.

## **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo de este estudio es determinar los perfiles de resistencia antimicrobiana, con especial énfasis a los carbapenémicos y determinar la clonalidad en *A. baumannii* causante de infecciones nosocomiales en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México.

## **ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

En 1911, un microbiólogo danés, llamado Beijerinck, descubrió un microorganismo al que llamo *Micrococcus calcoaceticus* que fue aislado en el suelo tras enriquecerlo con un medio con contenido en calcio-acetato. <sup>(1)</sup>

La designación actual del género *Acinetobacter* (del griego *akinetos* inmóvil) fue inicialmente propuesta por Brisou y Prévoy en 1954 para diferenciar los microorganismos móviles de los inmóviles dentro del género *Achromobacter*, pero fue hasta 1968 cuando esta designación del género fue más ampliamente aceptada. <sup>(1)</sup>

El género *Acinetobacter* se clasificaba antiguamente bajo unos quince nombres diferentes incluyendo *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achoromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *B5W*, *Moraxella glucidolytica* y *Moraxella lwoffii*. Sobre la base de recientes estudios genéticos se han identificado 19 especies diferentes, pero solo 7 cuentan con nombre

(*Calcoaceticus*, *Baumannii*, *Haemolyticus*, *Junii*, *Johnsonii*, *Iwoffii*, *Radioresrstens*). Existe una estrecha relación entre el genoma de *A. cacoaceticcus* y *A. baumannii*, de manera tal, que aveces se les menciona como complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*. (13)

El primer brote de *A. baumannii* multiresistente reportado en la literatura científica, que corresponde a una serie de 59 pacientes en Nueva York, data de septiembre de 1991. Hsueh y cols reportaron en 2002 una serie de 79 pacientes de *A. baumannii multiresistente*. En Chile se comunicó en 2002 el primer caso aislado en un paciente con neumonía nosocomial. (13)

## **CARACTERISTICAS MICROBIOLÓGICAS**

*Acinetobacter baumannii* es un cocobacilo, gram negativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positivo, oxidasa negativo, e inmóvil, cuya especie más representativa es *Acinetobacter baumannii*. Unos de los rasgos de este microorganismo es su gran facilidad para desarrollar resistencias bacterianas. Así en la última década, la resistencia a antimicrobianos entre las diferentes especies de *Acinetobacter* se ha incrementado probablemente en relación a la relativa impermeabilidad de su membrana externa y la exposición ambiental a un amplio grupo de genes de resistencia. (2, 4)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

*Acinetobacter baumannii* ha emergido como un patógeno significativo nosocomial en pacientes hospitalizados en todo el mundo. En Europa, entre 1997 y 1999, *A. baumannii* fue el noveno patógeno más común en infecciones hospitalarias del torrente sanguíneo, En Latinoamérica alcanza en 5.3% de todos los aislados de bacteriemias nosocomiales. (13)

Las especies de *A. baumannii* más frecuentemente aisladas en muestras clínicas humanas son el *genotipo sp3* y *sp13TU*; de estos, la 3 fue la más prevalente en aislamientos clínicos en un estudio sueco (1). En dos estudios europeos *Acinetobacter lowffi* fue la especie más predominantemente encontrada en piel de



individuos sanos. *A. baumannii* ha sido aislado también en piojos de personas sin techo y se propuso que estos microorganismos causaban en estos pacientes bacteremias transitorias. (1, 14)

En un estudio realizado entre 1 de enero de 2007 y el 30 de junio de 2008 en el Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca, en el que se incluyeron 101 casos, se reportó que el 90.1% fueron ingresados en los meses de invierno (entre octubre y mayo) y solo un 9.9% de los pacientes ingresaron en meses de verano (junio- septiembre). (3, 11)

Una reseña actualizada (1997-2003) de la tendencia de susceptibilidad a antimicrobianos de *A.baumannii* en SENTRY Latinoamérica se detalla en la Tabla 1. (13)

*A. baumannii* se ha asociado también con infección y diseminación epidémica en animales. Los genes *sp3* y *gen sp13TU*, se han encontrado en porcentajes variables en vegetales, pescado, carne y en el suelo, se ha encontrado también recientemente en granjas de camarones en el sudeste asiático. (3, 14)

*A. baumannii* se ha descrito como un microorganismo de suelo, aunque hay poca evidencia de que *A. baumannii* sea un residente típico del suelo. Sin embargo *A. baumannii* en los hospitales se caracteriza por una aparición endémica y epidémica de cepas multirresistentes. Las cepas epidémicas suelen ser introducidas en el hospital por un paciente colonizado, a partir de la cual la cepa puede extenderse a otros pacientes y a el ambiente, ya que dicho microorganismo puede sobrevivir en superficies secas (cortinas, muebles, equipo médico). (1)

Las especies de *Acinetobacter baumannii* pueden ser encontradas en objetos animados e inanimados. Crecen en casi todas las muestras de suelos y agua fresca. En el medio hospitalario, estos microorganismos han sido aislados de humidificadores, equipos de ventilación, la piel del personal de salud, colchones, cojines y otros equipos. Se ha reportado sobrevivida en superficies secas mayor a 7 días para *A. Iwoffi* y mayor a 25 días para *A. baumannii*. (13)

*Acinetobacter sp* es parte de la microbiota cutánea. El 31% del personal de salud es portador de bacilos gramnegativos en sus manos. Tanto la persistencia sobre superficies secas como su presencia en la piel del personal sanitario, contribuyen a la transmisión cruzada entre pacientes. (3, 13)

Se ha observado que la infección bacteriémica fue polimicrobiana en el 33% de los casos en un estudio realizado en España, y había coinfección en el 65% del total de los casos, lo que refleja probablemente que las colonizaciones/ infecciones por *A. baumannii* se desarrollan en pacientes de alta gravedad en los que existe por lo tanto, un alto riesgo de presentar otras infecciones. (11). De acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud: *A. baumannii* representa la primera causa de neumonía asociada a ventilador mecánico (13)

La bacteria se puede diseminar a través del aire a distancias cortas mediante gotitas de agua, y a través de la descamación de la piel de pacientes que están colonizados, pero el medio de transmisión más común es a través de las manos del personal sanitario, portando a la bacteria durante días incluso semanas, y la colonización puede pasar inadvertida si la cepa epidémica no se aísla en muestras clínicas. (14)

Aun no es claro si algunas cepas de *A. baumannii* tienen determinados factores de virulencia o si tienen una especie de capacidad para colonizar determinados pacientes. (1)

**Tabla 1 Porcentaje de susceptibles por año (número de cepas testeadas)**

Antimicrobianos	1997	1998	1999	2000	2001	2002-2003	Total
	(193)	(215)	(129)	(123)	(166)	(295)	(826) (1.121)
Meropenem	91.3	87.0	89.1	82.9	81.9	—	86.8
Imipenem	91.2	87.0	88.4	82.9	83.7	84.0	85.9
Cefepime	33.7	24.7	48.8	38.2	30.4	41.0	37.2
Ceftazidima	29.0	17.7	37.2	35.0	45.8	—	28.5

Ampicilina/ sulbactam	—	—	—	—	—	47.0	47.0
Piperazilina/Tazobactam	24.9	19.5	36.4	30.1	27.7	—	26.6
Ticarcilina/ Clavulanato	19.2	20.0	32.6	28.5	23.5	—	24.8
Ciprofloxacino	27.5	29.3	34.9	35.8	28.3	—	30.5
Levofloxacino	29.0	30.7	37.2	39.8	28.9	42.0	35.7
Tetraciclina	68.4	49.8	52.7	46.7	33.7	—	50.9
Amikacina	35.8	27.0	37.2	35.0	38.0	46.0	37.9
Gentamicina	33.7	30.2	40.2	31.7	30.7	—	32.9
Polimixina B	—	—	—	—	96.4	99.0	97.7

## FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PRONÓSTICOS

Las especies de *Acinetobacter* se consideran generalmente microorganismos de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos. Estos microorganismos se asocian más a menudo con infecciones nosocomiales que comunitarias. La identificación de factores de riesgo es importante para el desarrollo de medidas de prevención de colonización e infección. (9)

Los factores de riesgo que predisponen a los pacientes para la colonización o infección por cepas de *A. baumannii* multirresistente incluyen: Factores dependientes del huésped (cirugía menor reciente, traumatismo, quemaduras, enfermedad grave, infección o sepsis previa) y factores externos (estancia hospitalaria prolongada, ingreso prolongado en UCI, ingreso a un servicio donde *A. baumannii* sea endémico, exposición a equipo médico contaminado, ventilación mecánica, uso de dispositivos intravasculares, sonda vesical, tubos de drenaje, tratamientos antimicrobianos previos) (1, 9)

Otro factor de riesgo fundamental es la presencia de enfermedad de base crónica o grave, así como infecciones previas y uso previo de antibióticos de amplio espectro

(fundamentalmente imipenem, meropenem, o piperacilina-tazobactam en las últimas 6 semanas). (2)

Debido a que *A. baumannii* es un patógeno oportunista se ha relacionado a varios tipos de infecciones que afectan fundamentalmente a pacientes gravemente enfermos y o ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, tales como neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, meningitis posquirúrgicas, o en relación a drenajes ventriculares y bacteremias primarias. (1)

Una escala utilizada comúnmente para valorar el pronóstico de la enfermedad son los criterios de Mc Cabe y Jackson, los cuales la clasifican en:

- Rápidamente mortal: cuando la muerte es previsible en un plazo de días o semanas
- Últimamente mortal: cuando la muerte es previsible en un plazo de meses o años
- No mortal: cuando la muerte no era previsible en los siguientes 5 años. (11)

La mortalidad atribuible a la infección podría estar relacionada con la extensa capacidad de *Acinetobacter baumannii*, de presentar resistencia a diferentes antimicrobianos, la adecuación o no al tratamiento empírico y la disponibilidad de opciones terapéuticas definitivas. Así un estudio realizado en Corea demostró que la administración de un tratamiento empírico inadecuado, era un factor predictor independiente de mortalidad a los 30 días. Otros factores pronósticos asociados reportados de forma independiente en el análisis multivariante a mayor mortalidad son la enfermedad de base del grupo McCabe I (muerte previsible en un plazo de días a semanas), la presencia de cardiopatía, distrés respiratorio, y tratamiento antibiótico inadecuado, incluyendo la monoterapia. (1)

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

Se define *Acinetobacter baumannii multiresistente* a aquel que muestra resistencia a al menos dos de los antibióticos más utilizados (cefalosporinas antipseudomónicas, carbapenemes antipseudomónicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos o sulbactam). (4)

Se define *Acinetobacter baumannii panresistente*, a aquel que muestra resistencia a todos los antibióticos, considerados de primera línea por su actividad frente *A. baumannii*, lo que incluye betaláctamicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. En la actualidad se considera que, dado el incremento en el uso de polimixinas y tigeciclina, esta definición tendría que incluir también a estos agentes. (4)

Un paciente puede estar colonizado si presenta alguna manifestación clínica atribuible a infección (fiebre, deterioro del estado general, broncorrea, focalidad de la infección). La resistencia a antimicrobianos entre las distintas especies de *A. baumannii* ha ido en aumento. Su capacidad de adquirir resistencia a múltiples antimicrobianos puede deberse a la relativa impermeabilidad de su membrana externa y a la exposición ambiental a un gran reservorio de genes de resistencia. (1)

Diversos reportes han comunicado altas tasas de resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter sp*, sus patrones de resistencia varían según especies aisladas y zona geográfica. (13)

Meropenem y especialmente imipenem, suponen el tratamiento de elección en infecciones por cepas de *A. baumannii* sensibles, ya que in vitro han demostrado actividades superiores a las de otros antimicrobianos, Sin embargo la resistencia a carbapenemes dentro de estas especies está aumentando considerablemente. (11)

Dado que *Acinetobacter sp* son microorganismos gramnegativos, poseen una membrana externa adicional que actúa como barrera de permeación. El transporte a través de la membrana externa está mediado por porinas que producen canales llenos de agua por difusión de moléculas hidrofílicas. (13)

Los mecanismos de resistencia se agrupan en 3 categorías: 1) enzimas inactivadoras de antimicrobianos, 2) limitación del acceso a dianas bacterianas, 3) mutaciones que alteran las dianas o las funciones celulares. (1)

Las especies de *A. baumannii* poseen una amplia variedad de beta lactamasas que hidrolizan y confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. Las cefalosporinas AmpC (cefalosporinas derivadas de *Acinetobacter*) están codificadas cromosómicamente y confieren resistencia a cefalosporinas de amplio espectro. (1)

Se han descrito un amplio número de enzimas D-OXA con actividad frente a carbapenemes en varios países. Algunas cepas expresan también metalo beta lactamasas (MBLs) tales como VIM e IMP, que hidrolizan un amplio espectro de agentes antimicrobianos, incluyendo los carbapénemicos. Las MBLs suponen una amenaza importante, porque frecuentemente se localizan en elementos genéticos móviles fácilmente transferibles entre bacterias. (1)

Es probable que las beta lactamasas y las alteraciones en la membrana externa actúen en forma conjunta para conferir resistencia a los agentes beta lactámicos, Así mismo, cuenta con bombas de eflujo capaces de expulsar de manera activa un amplio espectro de agentes antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana. (1). Los mecanismos de resistencia a beta-lactámicos involucran la producción de beta-lactamasas cromosomales o plasmidales, alteración de las Proteínas Ligadoras de Penicilinas y disminución de la permeabilidad a beta- lactámicos de la membrana externa. Las beta- lactamasas se dividen en tres grupos. Clase A de Ambler (penicilinas) Clase B de Ambler (metaloenzimas) y clase D de Ambler (oxacilinasas). Estas enzimas hidrolizan, al menos parcialmente, carbapenémicos y otros beta lactámicos. Las beta- lactamasas de clase A se han reportado raramente en *Acinetobacter sp* y *Psuedomonas sp*. (8)

Los microorganismos poseedores de BLEE son distintivamente inhibidos por el ácido clavulánico y son resistentes a los oximino- beta- lactámicos (por ejemplo cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoximina o ceftazidima). Las betalactamasas clase B son enzimas dependientes de zinc cuya actividad es inhibida por EDTA, pero no por

carbapenémicos o inhibidores de beta-lactamasas como el ácido clavulánico, tazonom y sulbactam. Estas metalo-enzimas constituyen un mecanismo de resistencia adquirida de localización cromosomal o plasmidal. Existen múltiples subtipos de oxacilinasas que tienen diversos patrones de hidrólisis pero, en general, las oxacilinasas hidrolizan débilmente a carbapenémicos (imipenem y meropenem) y no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam. Su acción hidrolítica es inhibida por ácido clavulánico. (8,13)

### **Adquisición de genes metalo-beta-lactamasas:**

Cinco grupos de MBL adquiridos se han identificado hasta la fecha (*enzimas IMP-como, SIM-1, SPM-1, GIM-1*), pero sólo los tres primeros de estos grupos han sido identificados en *A. baumannii*. El grupo IMP se compone actualmente de 19 variantes y este grupo se subdivide en 7 filogrupos. Las variantes IMP y VIM confieren un alto nivel de la resistencia a carbapenem en *A. baumannii*, así como la resistencia a todos los beta-lactámicos excepto aztreonam, debido a su fuerte eficacia hidrolítica contra estos antibióticos. El papel de la producción de MBL en la resistencia a aislamientos con carbapenem que producen enzimas IMP o VIM es fácil de determinar mediante el uso de la técnica Etest. Usando esta prueba, la comparación de la CIM de imipenem solo o combinado con EDTA en una placa de agar permite la identificación de la producción de MBL en *A. baumannii*. Sólo cefepima y cefpirom puede retener algunos residuos de actividad antibacteriana contra los productores de MBL, como lo hace, en menor medida, piperacilina-tazobactam. (8, 12)

### **Porinas como causa de resistencia a carbapenem:**

Los canales de porinas y otras proteínas de membrana externa son importantes para el transporte de los agentes antimicrobianos en la célula o para conseguir acceder a las dianas bacterianas. La resistencia a carbapenemes se ha relacionado con la pérdida de proteínas que probablemente forman parte de los canales de porinas de la membrana externa. (1).

Informes recientes han demostrado que *A.baumannii* posee proteínas de membrana externa (OMPs) que juegan un papel en la resistencia carbapenem. En 2002, Limansky et al. demostraron que la resistencia a imipenem se asoció con la pérdida de un 29-kDa OMP en aislamientos clínicos de *A. baumannii* en la que se había detectado actividad a carbapenemasas. Del mismo modo, la resistencia a imipenem y meropenem en *A. baumannii* multiresistente se ha asociado con la pérdida de un 29-kDa OMP- designado CarO. La 25/29 kDa OMP banda de *A. baumannii*, ha demostrado que las dos bandas corresponden a dos proteínas que adoptaron una típica conformación b-barril. Sólo una de estas proteínas (la proteína CarO) mostró propiedades para formar poros, pero no hay sitio de unión para imipenem en CarO, lo que sugiere que no hay función específica en el lugar del canal monomérico (8). También se ha reportado que la resistencia a carbapenem puede estar asociada a la reducción en la expresión de 2 proteínas (22 y 33kDa), las cuales producen CHL OXA-24, estos dos mecanismos pueden ser responsables de la resistencia observada en carbapenemicos. Otros estudios han reportado que *Acinetobacter baumannii*, contiene un homologo OprD (porina también llamada D2), se ha demostrado que la susceptibilidad de imipenem está dada por la Opr-D-like una proteína que se puede modular por la adicción de amino-ácidos esenciales. (10)

La resistencia a aminoglucósidos está mediada por tres mecanismos: alteración del sitio de acción ribosomal, reducción de la captura y modificación enzimática del antimicrobiano. Las enzimas modificadoras, tales como O-fosfotransferasas, O-nucleotidil-transferasas y N- acetiltransferasas, están mediadas primariamente por plásmidos y trasposones que pueden jugar un importante rol en la diseminación de resistencia. Tales enzimas pueden también tener localización cromosomal. (13)

Los mecanismos de resistencia se relacionan con mutaciones del ADN- girasa y la topo-isomerasa IV, blancos específicos de tales antibacteriano. La ADN-girasa está compuesta de dos subunidades, codificadas por los genes *gyr A* y *gyr B*. La topoisomerasa IV es estructuralmente similar a la ADN –girasa, pero es un blanco secundario de las fluoroquinolonas. Las dos subunidades de la topoisomerasa IV están codificadas por los genes par C y par E. La resistencia en *Acinetobacter sp*



está mediada por mutaciones en los genes *gyr A* y *par C*. En los aislados de *A. baumannii* con una o ambas mutaciones, ciprofloxacina ha reducido suceptibilidad comparada con gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y trovafloxacina. (12, 13)

La tercera categoría consiste en mutaciones puntuales que alteran las dianas o las funciones bacterianas, disminuyendo así su afinidad de los distintos antimicrobianos o suprarregulando las funciones celulares, tales como la producción de bombas de eflujo u otras proteínas. Se piensa que la resistencia a colistina este mediada por cambios en la membrana celular bacteriana que interfieren con la capacidad de este antibiótico para unirse a la diana correspondientemente. Este mecanismo, mediante mutaciones de las topoisomerasas *gyr A* y *par C*, también explicaría la resistencia a las quinolonas. (1)

Las especies de *Acinetobacter* pueden adquirir genes de resistencia procedentes de otros organismos, pueden desarrollar a lo largo del tiempo mutaciones que ocasionan resistencia o, bajo presión antimicrobiana selectiva, determinadas subpoblaciones con resistencia preexistente emergen y se hacen dominantes.

La emergencia de especies de *Acinetobacter baumannii multirresistente* se debe tanto a la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos de amplio espectro como a la transmisión de cepas entre pacientes, aunque la contribución relativa de cada mecanismo aún no está clara.

## **TRATAMIENTO**

La elección del tratamiento empírico y definitivo apropiado en infecciones es difícil, pero de gran importancia, ya que se asocia a menor mortalidad, especialmente con el uso de combinaciones de antibióticos. Imipenem ha sido el estándar para el tratamiento, sin embargo, la frecuente aparición de resistencia a los antimicrobianos más comúnmente usados ha motivado la evaluación de diferentes antibióticos, Entre ellos:

- Inhibidores de las betalactamasas: particularmente el sulbactam, tiene actividad intrínseca frente a muchas especies. La presencia de un betalactámico como la ampicilina, en combinación con un inhibidor de la betalactamasa parece contribuir a la actividad o la sinergia. No se recomienda su uso en monoterapia en pacientes con infecciones graves.
- Tigeciclina: Antibiótico del grupo de las glicilcilclinas, tiene actividad bacteriostásca. Ya se han detectado resistencias de alto nivel a este antibiótico en algunas cepas, determinadas por la suprarregulación de bombas de eflujo mediadas cromosómicamente.
- Aminoglucósidos: Particularmente amikacina y tobramicina, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, se deben usar en combinación con otros antimicrobianos (excepto en infecciones urinarias).
- Polimixinas: La polimixina E (colistina) produce alteraciones en la membrana celular bacteriana, incrementando la permeabilidad y conduciendo a muerte celular; es bactericida frente a algunas especies, y su efecto depende de la concentración, y la resistencia se debe a alteraciones en la membrana celular externa o por mecanismos de bombas de eflujo. Se ha demostrado que la colistina tiene una pobre penetración en LCR y tejido pulmonar, por lo que existe la posibilidad de administración de este antibiótico vía intratecal o intravascular.
- Rifampicina: Se ha estudiado en modelos experimentales, en monoterapia es eficaz en el tratamiento de neumonía causada por *A. baumannii*, multi y pan resistente. (4, 5, 7)

### **Antibióticos específicos:**

#### ***Colistín***

El colistín o colistina es un polipéptido catiónico integrante de la familia de las polimixinas (colistimetato - sulfometato de colistina – o polimixina E). Las polimixinas

fueron descubiertas en 1947, reconociéndose cinco componentes (polimixinas A-E) Sólo polimixina B y E han utilizadas en clínica. Colistín fue descrito por Koyama en 1949, sintetizado por el *Bacillus polymyxa* subespecie *colistinus*<sup>85</sup>. Este agente se utilizó originalmente durante las décadas del sesenta y setenta, pero dada su nefro y neurotoxicidad su prescripción era infrecuente. Su rol en el manejo de infecciones graves por bacilos gramnegativos se ha reposicionado gracias a su potente actividad contra estas bacterias. La mayoría de los estudios clínicos que investigan el uso de polimixinas frente a microorganismos multiresistentes utilizan más bien colistín que polimixina B. Se componen de un anillo peptídico policatiónico que contiene 10 aminoácidos y una cadena lateral de ácidos grasos. Ambos agentes son bactericidas, al actuar sobre la pared celular bacteriana alteran su permeabilidad, llevando a la muerte celular por lisis. Son moléculas anfipáticas, lo que permite su distribución entre compartimientos acuosos y no acuosos. Se absorben pobremente en el tracto gastrointestinal. (5)

Colistín se concentra en el hígado, riñón, músculo, corazón y pulmones, pero no penetra consistentemente la barrera hematoencefálica ante meninge inflamada. En dosis repetidas, colistín puede acumularse en los tejidos, desde los cuales luego difunde cuando el fármaco ha sido discontinuado. Su ruta primaria de excreción es el riñón; por lo mismo, la dosis debe ser reducida en pacientes con insuficiencia renal. El rango de dosificación es de 2,5 a 5,0 mg/kg/día en pacientes con función renal normal, administrándose 2 a 4 veces al día. (7)

Los mayores efectos adversos de colistín son nefrotoxicidad, neurotoxicidad reversible y bloqueo neuromuscular. Puede causar un efecto tóxico directo que resulte en necrosis tubular aguda. Los efectos neurotóxicos incluyen parestesia perioral, ataxia, vértigo, disturbios visuales, confusión e inestabilidad vasomotora. (7)

### **Sulbactam**

Sulbactam, un inhibidor de beta-lactamasas, será otra opción para el manejo de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multiresistente. Sulbactam ha mostrado

tener además de su actividad como inhibidor de beta -lactamasas, cierta actividad antimicrobiana intrínseca. Los inhibidores de beta-lactamasas son utilizados para proteger antimicrobianos beta-lactámicos de la hidrólisis de enzimas bacterianas. Actualmente existen tres tipos de inhibidores: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Sulbactam tiene actividad contra *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Burkholderia cepacia* y *Acinetobacter sp.* Los otros inhibidores de beta -lactamasas tienen menor actividad que sulbactam frente a *Acinetobacter sp.* La actividad antibacteriana de sulbactam es consecuencia de su unión irreversible con PBP 2. (5, 8)

Se distribuye en forma amplia en el organismo, pero penetra en forma pobre al LCR con meninge no inflamada. Las concentraciones de sulbactam en LCR aumentan cuando la meninge está inflamada. El fármaco se excreta sin modificaciones a través de la orina. La vida media del sulbactam es aproximadamente una hora. En general, ampicilina/sulbactam es bien tolerada, siendo sus efectos adversos más frecuentes diarrea y dolor en el sitio de infusión. Dado que sulbactam tiene actividad *in vitro* contra *Acinetobacter sp.*, se ha utilizado en el manejo de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multiresistente. (7)

### **Tetraciclinas**

Las tetraciclinas también se han evaluado para el tratamiento de *Acinetobacter baumannii* multiresistente. (5)

La tigeciclina, en rigor una glicilciclina, ha mostrado una estupenda actividad *in vitro* frente a *A. baumannii*. (7)

En 155 cepas de distintas colecciones internacionales de seguimiento de resistencia, tigeciclina fue activa en 98,7% (CIM > 2 µg/ml). En cepas clínicas de *Acinetobacter baumannii* multiresistente, de las cuales 72% eran resistentes a imipenem (ABPR), todas fueron susceptibles a tigeciclina (CIM > 16 µg/ml, según puntos de corte NCCLS para minociclina); sin embargo, en el estudio de curvas de muerte en el tiempo la tigeciclina mostró ser sólo bacteriostática. El uso de

tetraciclinas y sus derivados para neumonías asociadas a ventilador u otras infecciones por *A. baumannii* requiere mayor información para definir un rol definitivo en clínica. (6)

### **Sinergia y terapia combinada:**

Se ha demostrado en estudios experimentales que las combinaciones de rifampicina con imipenem, tobramicina o colistina, tienen mayores tasas de curación. Otros estudios concluyen que el antibiótico más efectivo frente a las cepas de *A.baumannii* resistentes a imipenem fue cefepima. Así mismo se ha observado que el aminoglucósido con mayor porcentaje de sensibilidad fue amikacina, seguido de tobramicina y gentamicina. (8)

Según Garnacho en primer lugar, deberíamos determinar la CIM para imipenem. Si la CIM está en niveles de resistencia pero no es muy elevada (16 ó 32 µg/ml), es muy posible que según los datos de modelos experimentales, la infección se erradique con dosis elevadas de imipenem. Si por el contrario la CIM es muy elevada (216 ó 532 µg/ml), se pueden intentar tratamientos sinérgicos combinando imipenem más colistín, imipenem más rifampicina, colistín más rifampicina e incluso los tres antibacterianos. (6)

Hay que mencionar, que en un modelo *in vitro* se ha demostrado un efecto sinérgico de la combinación de estos tres antimicrobianos sobre cepas de *A. baumannii* multiresistente. Se especula que un posible mecanismo de esta sinergia es la permeabilización de la membrana externa por acción de colistín, lo que permitiría la penetración y actuación de los otros dos antimicrobianos. Esto sería válido si el mecanismo de resistencia a imipenem es por alteraciones de las porinas y no por beta-lactamasas. (7)

### **CONCLUSIONES**

Es importante identificar la fuente de contagio o reservorio de la infección para el control de los brotes. Se deben tomar medidas de aislamiento estricto (de contacto y/o respiratorio), higiene estricta de manos, descontaminación ambiental, altas

precoces de pacientes colonizados, control de uso de antibióticos, e identificación precoz de nuevos casos.

El aislado de *A. baumannii* multiresistente es un problema que desafortunadamente se hará cada vez más frecuente en la medida que no controlemos los factores de riesgo asociados su emergencia.

Deben ajustarse protocolos consensuados, según los escalones terapéuticos, considerando siempre el pronóstico de la enfermedad de base, la gravedad clínica inicial, en espera de tener resultados microbiológicos.

Se requiere de forma sistemática su aislamiento, exigiendo el cumplimiento adecuado de medidas de barrera para evitar su propagación, así como estudiar las fuentes de origen.

## REFERENCIAS:

1. A. Hernandez Torres, Et al. Acinetobacter baumannii multiresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Revista Española Quimioter 2010; 23 (1) P 12-19.
2. Sepideh Kamalbeik, Et al. Multidrug- resistant Acinetobacter baumannii infection in intensive care unit patients in a hospital with building construction: is there an association?. Korean Society of Anesthesiologists, April 2014. P 295-299.
3. Fatemeh Fallah, Et al. Research Article Prevalence of bla NDM, bla PER, bla VEB, bla IMP, and bla VIM, genes among Acinetobacter baumannii Isolated from two Hospitals of Tehran, Iran. Hindawi Publishing Corporation Scientifica, Vol 2014, Article ID 245162.P 1-6
4. Maia De Luca, Et al, Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infection in children. BMJ Case Reports 2011, DOI 10.1136, P 1-5.
5. Anton Y. Peleg, Et al, Acinetobacter baumannii: Emergence of a Successful Pathogen. Clinical Microbiology Reviews, REv 2008, 21 (3) DOI: 10.1128/CMR. P 539-558.
6. Celia R Goncalves, Et al, Biotyping, serotyping and ribotyping as epidemiological tools in the evaluation of acinetobacter Baumannii Dissemination in Hospital Units, Sorocaba, Sao Paulo, Brazil. Rev. Inst. Med. Trop. S Paulo 42 (5) 2000. P 277-282,
7. Federico Pérez, Et al. Global Challenge Of Multi-drug-Resistant Acinetobacter baumannii. American Society for Microbiologist Oct. 2007. DOI: 10.1128/aac.01464. P 3471-3484

8. L. Poirel, Et al, Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006. (12). P 826- 836
9. Warunee Punpanich, Et al, Risk factors for carbapenem non- susceptibility and mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia in children. *International Journal Of Infectious Diseases*. 2012 P 811-815
10. Lisa L. Maragakis, Et al, *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46 P 1254-1263
11. Alicia Hernandez Torres, Et al, Colonización/Infección por *Acinetobacter baumannii* multiresistente y resistente a carbapenémicos : epidemiología y factores predictivos de infección. *Rev Medicina Crítica, El sevier*, 13/09/2014. P 389-396
12. Pierre Edouard Fournier, Et al, Comparative Genomics of Multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genetics*, January 2006 Vol 2, P. 0062-0072
13. Alexis Diomedi P. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan- resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. *Revista Chilena de Infectología*, 22 (4), Julio 2005, P: 298-320.
14. David Lnadman, Et al, Citywide Clonal outbreak of Multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brookly, NY. *American Medical Association*. July 8, 2002, P15151520