PREMIO AL MEJOR TRABAJO LIBRE (CARTEL) EN LAS XIX JORNADAS CIENTIFICAS DE LA SVBE

EMERGENCIA DE *ACINETOBACTER BAUMANNII* CON RESISTENCIA EXTREMA A LOS ANTIBIÓTICOS EN UN HOSPITAL DE MARACAIBO, VENEZUELA.

Liliana Gómez-Gamboa[1*], Jessica Villasmil[2], Armindo Perozo-Mena[3], José Luis Bermúdez-González [4], Irene Zabala [5]

[1]Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina, La Universidad del Zulia. [2]Servicio de Bioanálisis, Bacteriología. Hospital Dr. Adolfo Pons. IVSS. Maracaibo. [3]Práctica Profesional de Bacteriología, Escuela de Bioanálisis, La Universidad del Zulia. [4]Bios Venezuela, C.A. [5]Laboratorio de Genética y Biología Molecular. Departamento de Biología, Facultad Experimental de Ciencias, La Universidad del Zulia.

Recibido para publicación el 15 mayo 2015. Aprobado para publicación el 15 junio 2015.

RESUMEN:

Acinetobacter baumannii ha emergido como un patógeno importante que ocasiona una variedad de infecciones con alta morbilidad y mortalidad. Los antibióticos carbapenemes representan generalmente, los últimos recursos para el tratamiento de infecciones intrahospitalarias y es preocupante que esta situación esté siendo amenazada a nivel mundial por la aparición de cepas de *A. baumannii* con resistencia a estos antibióticos. La presente investigación tuvo como finalidad clasificar las cepas de *A. baumannii* resistentes a los carbapenemes, aisladas de un Hospital de la región Zuliana durante Enero a Diciembre del año 2014, en multidrogo-resistentes, extremadamente drogo-resistentes y pan drogo-resistentes. Se aislaron 142 cepas de *A. baumannii*, de las cuales 139 obtuvieron resistencia a los carbapenemes (97,89%). De las 139 cepas de *A. baumannii*, el 65,47% (91/139) fueron catalogadas como extensamente drogo-resistentes, mientras que el 33,09% (46/139) fueron clasificadas como multi-drogo resistentes y 1,44% pan resistentes (2/139). Los datos obtenidos en el presente estudio ofrecen un panorama preocupante en nuestra región, de allí la importancia de la vigilancia en cada institución hospitalaria para el establecimiento de mejores opciones terapéuticas y medidas epidemiológicas de contención.

Palabras claves: *Acinetobacter baumannii*, resistencia, antibióticos.

EMERGENCE OF EXTENSIVE-DRUG-RESISTANT (XDR) *ACINETOBACTER BAUMANNII* IN A MARACAIBO´S HOSPITAL, VENEZUELA

SUMMARY

Acinetobacter baumannii has emerged as an important pathogen causing a variety of infections with high morbidity and mortality. Carbapenems are the last resort of drugs for the treatment of multidrug-resistant pathogens including *A. baumannii* and it is worrying that this situation is being threatened worldwide by the appearance of strains of *A. baumannii* resistant to these antibiotics. This research had to classify the strains of carbapenem-resistant *A. baumannii*, isolated from a hospital in the Zulia region during January to December 2014, in multidrug-resistant, extremely drug-resistant and pan drug-resistant. A total of 142 isolates of *A. baumannii* were collected and 139 were carbapenem-resistant (97.89%). Ninety-one of 139 strains (65.47%) were extensively drug-resistant, while 33.09% (46/139) were classified as multi-drug-resistant and 1.44% pan drug-resistant (2/139). The data obtained in this study offers a worrying panorama in our region, highlighting the importance of monitoring in each hospital facility to establish better therapeutic options and epidemiological containment measures.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, drug-resistant.

Introducción

Acinetobacter baumannii es un patógeno oportunista con gran relevancia en las infecciones adquiridas en las instituciones de cuidados de salud (1). Su habilidad para colonizar crónicamente los pacientes y ocasionar brotes difíciles de erradicar plantea desafíos significativos para el control de infecciones e incrementa el gasto sanitario. Además de su resistencia intrínseca a muchos antibióticos, este patógeno problemático puede adquirir rápidamente mecanismos adicionales en respuesta al uso de nuevos antibióticos de amplio espectro. Los antibióticos carbapenemes representan generalmente, los últimos recursos para el tratamiento de infecciones asociadas a los servicios de salud producidas por bacterias

Solicitar copia a: Liliana Gomez-Gamboa (e-mail: liliana_gomezgamboa@yahoo.com.)

Gram negativas multiresistentes. Es preocupante que esta situación esté siendo amenazada en todo el mundo por la aparición de cepas con resistencia a estos antibióticos incluyendo *A. baumannii* (2). La presente investigación tuvo como finalidad clasificar las cepas de *A. baumannii* resistentes a los carbapenemes, aisladas de un Hospital de la región Zuliana, en multi-drogo resistentes (MDR), extremadamente drogo-resistentes (XDR) y pan drogo-resistentes (PDR).

Materiales y Métodos

Se realizó una investigación descriptiva, transversal, no experimental, caracterizando fenotípicamente todas las cepas aisladas de *A. baumannii* provenientes de diferentes cultivos de muestras de pacientes hospitalizados en un Centro de Salud de Maracaibo (secreción traqueal y bronquial, herida, hemocultivo, dren, urocultivo, coprocultivo, punta de catéter, absceso y nasal), durante el período comprendido entre Enero 2014 a Diciembre 2014. Las muestras de los pacientes fueron procesadas de acuerdo a los procedimientos de microbiología clínica descritos por la Sociedad Americana de Microbiología. La determinación de la resistencia a los antibióticos se realizó por el método de difusión con discos en agar descrito por Baüer-Kirby, siguiendo las recomendaciones del Instituto para la Estandarización de los Laboratorios Clínicos (CLSI M100-S24, 2014). El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete SPSS para Windows®, versión 19. Se determinó la prevalencia de cepas de *A. baumannii* resistentes a los carbapenemes; además, se realizó el análisis descriptivo de las variables en estudio. Para las variables cualitativas, se utilizó el Chi cuadrado para determinar la independencia entre el género y la edad de pacientes con *A. baumannii*. El nivel de significación estadística se estableció para una $p < 0,05$ con intervalos de confianza del 95%.

Resultados

Durante el año 2014, se procesaron un total de 4651 cultivos de muestras clínicas de pacientes, aislando 142 cepas de *A. baumannii*, de las cuales 139 presentaron resistencia a los carbapenemes (97,89%), observándose una prevalencia de 2,99% (139/4651). La distribución de los aislamientos de *A. baumannii* entre los pacientes según sexo y edad fue relativamente uniforme. Al analizar por Chi cuadrado el estado de portador y compararlo con el género y la edad de los participantes, se obtuvo que las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas ($p<0,05$). Estas cepas fueron aisladas principalmente de secreciones traqueales (69/139, 49,64%), seguido de secreciones de heridas (23/139, 16,55%) y 7,19% (10/139) de hemocultivos. Con respecto a la distribución de las cepas aisladas según servicios del Hospital, el 80,58% (112/139) de las cepas fueron aisladas de pacientes de la UTI, mientras que el 9,35% (13/139) fueron aisladas de Hospitalización de Cirugía y el 3,60% (5/139) de Medicina Interna. La resistencia a los agentes antimicrobianos en las 139 cepas se puede observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Resistencia a los antibióticos en aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii*. Maracaibo. Venezuela. 2014.

Antibióticos	Resistencia (%)
Ampicilina/sulbactam	89,13
Ticarcilina	100,0
Piperacilina	100,0
Piperacilina/Tazobactam	98,99
Imipenem	100,0
Meropenem	100,0
Cefotaxime	100,0
Ceftazidima	100,0
Ceftriaxone	100,0
Cefepime	97,73
Amikacina	97,37
Gentamicina	91,80
Tobramicina	96,67
Tetraciclina	87,29
Minociclina	0,00
Tigeciclina	40,00
Trimetoprim/sulfametoxazole	98,51
Colistin	1,60
Ciprofloxacina	97,67
Levofloxacina	97,69

Magiorakos y col. (3) elaboraron una propuesta internacional de definiciones provisionales para la resistencia bacteriana adquirida, clasificando a las bacterias en multidrogo-resistentes (MDR), extremadamente drogoresistentes (XDR) y pan-drogoresistentes (PDR). El patrón MDR fue definido como la no susceptibilidad al menos a un agente en tres o más categorías de antimicrobianos; el XDR como no susceptible al menos a un agente en todas las categorías pero permanece susceptible a una o dos categorías de antimicrobianos y el PDR fue definido como no susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos. De las 139 cepas de

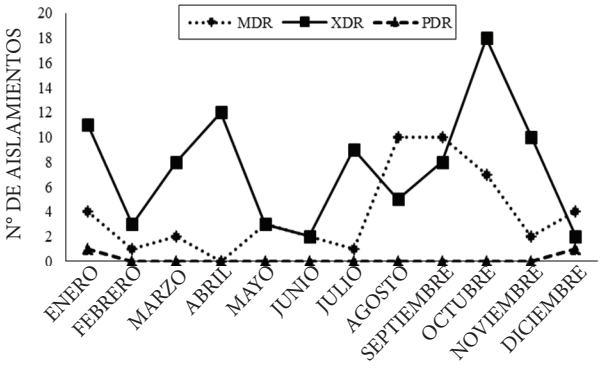


FIGURA 1. Distribución de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* según meses del año. Maracaibo. Venezuela. 2014.

A. baumannii aisladas en la presente investigación, el 65,47% (91/139) fueron catalogadas como extensamente drogo-resistentes, mientras que el 33,09% (46/139) fueron clasificadas como multi-drogo resistentes y 1,44% pan-drogo resistentes (2/139). La distribución de estos aislamientos en el transcurso de los meses del año 2014 se presenta en la Figura 1. El más alto número de aislamientos MDR se registró en los meses agosto, septiembre y octubre (58,69%); mientras que en los meses de enero, abril y octubre se observó mayor cantidad de aislamientos XDR y los aislamientos PDR se presentaron en enero y diciembre.

Discusión

La incidencia de resistencia a los carbapenemes en *A. baumannii* ha incrementado constantemente en la última década. A nivel mundial, el programa SENTRY documentó un incremento en la resistencia a imipenem desde 34,5% en 2006 a 59,8% en 2009, la cual frecuentemente está acompañada con resistencia múltiple a otros agentes (2). En la presente investigación, la resistencia a los carbapenemes en las cepas aisladas de *A. baumannii* fue muy superior (97,89%).

Similar a lo obtenido en la presente investigación, otros estudios obtuvieron que la edad promedio de los pacientes afectados por *A. baumannii* resistentes a los carbapenemes fue 66,8±19,8 años. Las cepas fueron principalmente recuperadas de muestras de tracto respiratorio (15,1%; 45%; 50,1%), sangre (14,9%; 18,6%), pus de abscesos y heridas (13,4%; 25%; 31,5%) y orina (13,2%) y provenientes de pacientes de la UTI (15,5%; 28%; 36,6%) y Cirugía (14%, 18,3%) (2, 4, 5).

En el presente estudio el 51,1% de los pacientes fueron portadores respiratorios de *A. baumannii* (71/139), resultados que pueden atribuirse a que en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI), generalmente los pacientes están conectados a respiradores artificiales, presentando mayor riesgo de adquirir infecciones respiratorias, por lo que se hace importante e imprescindible el control de estos portadores, debido a que constituyen una fuente importante de transmisión a otros pacientes que ingresan a la unidad y al personal que labora en la misma. Asimismo, existen estudios sobre el aumento actual de casos de neumonía adquirida en UTI debido a *A. baumannii* (6).

A.baumannii desarrolla multirresistencia a los antimicrobianos de forma extremadamente rápida y mediante variados mecanismos (7), algunos de ellos inherentes a la especie y otros adquiridos, que finalmente se manifiestan como resistencia a una amplia gama de antibióticos (8). El principal mecanismo de resistencia a los antibióticos β-lactámicos es la degradación enzimática por β-lactamasas, de las cuales las más preocupantes en *A. baumannii* son las Carbapenemasas, principalmente las serin-oxacilinasas (tipo OXA de la clase D de Ambler) (6). Se considera que la resistencia contra los carbapenems es, en sí misma, suficiente para definir un aislamiento de *A. baumannii* como altamente resistente (9). En el presente estudio, las cepas de A. baumannii fueron altamente resistentes a todos los antibióticos β-lactámicos (>89%), aminoglucósidos (>91%), Tetraciclina, Trimetoprim/ sulfametoxazole y fluoroquinolonas, mientras que la resistencia a Minociclina y Colistin fue muy baja. Similar a lo obtenido en la presente investigación, los antimicrobianos para los que Cantón y Ruíz-Garbajosa (1) reportaron mayor proporción de aislados no sensibles de *A. baumannii* fueron ceftazidima, piperacilina y ciprofloxacina (> 94%), seguidos de los carbapenems y tetraciclina (82-86%), tobramicina, sulbactam, gentamicina y doxiciclina (60-70%), amikacina (49%) y minociclina y rifampicina (30%). Los que ofrecieron menores porcentajes con los criterios empleados fueron tigeciclina (24%) y colistina (3%). La tasa de resistencia a Colistin y Tigeciclina en otros estudios fue igualmente baja (2, 10, 11). Las cepas de *A. baumannii* aisladas en la presente investigación mostraron resistencia a los diferentes antimicrobianos similares a las obtenidas por las contrapartes aisladas en el Centro de Referencia Bacteriológica-Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (12).

Kuo y col. (2) reportaron resultados similares a los obtenidos en la presente investigación, con un incremento significativo de *A. baumannii* XDR de 1,3% en 2002 a 41% en 2010 y un promedio de prevalencia en 10 años de 26,1%. Los factores asociados con la

emergencia de estas cepas en Taiwán incluyeron pacientes ancianos (> 65 años), origen del tracto respiratorio y recluidos en la UTI. Por el contrario, otros estudios obtuvieron en Bosnia y Herzegovina e India mayor porcentaje de cepas MDR (85,6%; 91%) que XDR (14,4%; 78%) respectivamente (4, 5).

En los últimos años se ha observado un incremento de los aislamientos de *A. baumannii* MDR y XDR, con incidencias en diferentes países desde 65% hasta 100 % (España, EE.UU., Taiwán, Irán, Jordania, China Italia, Grecia, Turquía, Bulgaria). Asimismo, en la institución hospitalaria estudiada en la presente investigación se puede observar que el 71,74% de los aislamientos MDR se presentó entre los meses de agosto y diciembre, observando un incremento a partir del mes de agosto; mientras que el mayor número de cepas XDR fueron aisladas en el mes de Octubre (Figura 2).

Actualmente, *A. baumannii* es una las bacterias Gram negativa más importante; responsable de varias infecciones nosocomiales serias, en particular en unidades de cuidado intensivo, pudiendo complicar la enfermedad primaria en pacientes enfermos y aumentar el costo del tratamiento. Además de la capacidad de expresar resistencia a muchos antibióticos, las cepas MDR, XDR y PDR tienen la capacidad de supervivencia duradera en las superficies inanimadas, así como la tendencia de diseminación epidémica (4).

A. baumannii no es una excepción dentro del panorama de los microorganismos multi-resistentes con interés en la infección asociada a los servicios de salud. Los datos obtenidos en el presente estudio ofrecen un panorama preocupante en nuestra región, de allí la importancia de la vigilancia en cada institución hospitalaria para el establecimiento de las mejores opciones terapéuticas y medidas epidemiológicas de contención (1).

Conclusiones

En la presente investigación, las cepas de *Acinetobacter baumannii* presentaron altos porcentajes de resistencia a los antibióticos. El sitio de colonización más frecuente en estos pacientes fue el tracto respiratorio y la mayoría de las cepas fueron extremadamente drogo-resistentes.

Referencias

1. Cantón R y Ruiz-Garbajosa P. *Acinetobacter baumannii*: ¿debemos seguir prestando atención?. Enf Inf Microbiol Clin. 2013; 31 (1):1-3.
2. Kuo S, Chang S, Wang H, Lai J, Chen P, Shiau Y, Huang I and Yang T. Emergence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex over 10 years: Nationwide data from the Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) program. BMC Inf Dis. 2012, 12:200.
3. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT and Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: 268-281.
4. Dedeić-Ljubović A, Granov D1, Hukić M. Emergence of extensive drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* in the Clinical Center University of Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. Med Glas (Zenica) 2015; 12 (2): 169-176.
5. Rynga D, Shariff M and Deb M. Phenotypic and molecular characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* isolated from Delhi, India. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2015; 14 (40): 2-8.
6. Peleg AY, Seifert H and Paterson DL. *Acinetobacter baumannii:* Emergence of a Successful Pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008; 21 (3): 538-582.
7. Cisneros JM y Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: un patógeno nosocomial de difícil control. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(5):221-223.
8. Suárez CJ, Kattán JN, Guzmán AM, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa, Acinetobacter y Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. Infectio. 2006; 10 (2): 85-93.
9. Poirel L and Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii:* mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Inf. 2006; 12 (9):826-836.
10. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillane Program (2006-2009). J Antimicrob Chemother 2011; 66:2070-2074.
11. Farrel DJ, Turnidge JD, Bell J, Sader HS, Jones RN. The in vitro evaluation of tigecycline tested against pathogens isolated in eight countries in the Asia-Western Pacific region (2008). J Infect 2010; 60:440-451.
12. Bonilla Lucartt X, Pineda Sánchez M, Perozo Mena A. Boletín sobre Resistencia Bacteriana 2013. Centro de Referencia Bacteriológica. Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo. Décima Tercera Edición. Maracaibo-Venezuela; Julio 2014.