

ARTÍCULO ORIGINAL

Perfil de Sensibilidad y Resistencia Antimicrobiana de *Acinetobacter spp.* en el Hospital Municipal Boliviano Holandés

Sensitivity profile and antimicrobial resistance of *Acinetobacter spp.* in the Bolivian Dutch Municipal Hospital

Drs.: Dayana Parra Gutierrez*, Jaime Rada Cuentas**

Resumen

Objetivo: Observar el perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter spp.*, aislado en pacientes hospitalizados en el Hospital Municipal Boliviano Holandés durante el año 2010 al 2014.

Material y métodos: Se revisaron un total de 167 cultivos positivos de *Acinetobacter spp.* Se realizó un estudio observacional no experimental, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal.

Resultados: En el antibiograma de los cultivos positivos de *Acinetobacter spp.* se utilizaron ocho antimicrobianos y se identificó la siguiente sensibilidad y resistencia: a) amikacina, sensibilidad de 25%, sensibilidad intermedia de 2% y resistencia 73%; b) ampicilina más sulbactam, sensibilidad de 22%, intermedia de 8% y resistencia 70%; c) ceftazidime, sensibilidad de 9%, intermedia de 4% y resistencia 87%; d) ciprofloxacina sensibilidad 19%, intermedia 1% y resistencia 80%; e) gentamicina, sensibilidad de 21%, intermedia 0% y resistencia 79%; f) SMX-TMP, sensibilidad de 14%, intermedia de 1% y resistencia 85%; g) imipenem sensibilidad de 61%, intermedia de 1% y resistencia 38%; h) meropenem con sensibilidad de 57%, intermedia 4% y resistencia 39%. Se observó una resistencia absoluta a 6 antimicrobianos. La multidrogoresistencia se identificó en el 41%, la misma que se incrementó progresivamente en los últimos años. Así, en el 2010 se encontró solo 3% de multidrogoresistencia, el 2011 6%, el 2012 y 2013 19% y en el año 2014 53%.

Conclusiones: La incidencia de infecciones por *Acinetobacter spp.*, un agente nosocomial de gran importancia clínica, se incrementó de manera progresiva en los últimos años en nuestro hospital al igual que su resistencia. Por ello, se aconseja un uso racional de antimicrobianos y mejorar las medidas de bioseguridad en nuestro nosocomio y en el personal de salud.

Palabras claves:

Rev Soc Bol Ped 2016; 55 (1): 3 - 10: *Acinetobacter baumannii*, sensibilidad antimicrobiana, infecciones hospitalarias.

Abstract

Objective: To observe the sensitivity profile and antimicrobial resistance of *Acinetobacter spp.*, isolated from patients hospitalized in the Bolivian Dutch Municipal Hospital during 2010 to 2014.

Material and Methods: A total of 167 positive cultures of *Acinetobacter spp.* were reviewed a non-experimental, descriptive, retrospective, observational cross-sectional study was conducted.

Results: In the susceptibility testing of positive cultures of *Acinetobacter spp.* eight antimicrobials were used and the following sensitivity and resistance was identified: a) amikacin, sensitivity of 25%, 2% intermediate sensitivity and resistance 73%; b) ampicillin-sulbactam, sensitivity of 22%, 8% and intermediate resistance 70%; c) ceftazidime, sensitivity of 9%, 4% and intermediate resistance 87%; d) Ciprofloxacin sensitivity 19%, 1% and intermediate resistance 80%; e) gentamicin, sensitivity of 21%, intermediate resistance 0% and resistance 79%; f) TMP-SMX, sensitivity of 14%, intermediate 1% and resistance 85%; g) 61% sensitivity imipenem, intermediate 1% and resistance 38%; h) meropenem with sensitivity of 57%, intermediate resistance and 4% resistance 39%, absolute resistance to 6 antimicrobials was observed. multidrug resistance identified in 41%, the same as it was progressively increased in recent years. Thus, in 2010 he found only 3% of multidrug, 6% in 2011, 2012 and 2013 19% and in 2014 53%.

Conclusions. The incidence of infections *Acinetobacter spp.*, a nosocomial agent of great clinical importance, gradually increased in recent years in our hospital as their resistance. Therefore, it is advisable rational use of antimicrobials and improves bio-security measures in our hospital and health personnel.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2016; 55 (1): 3 - 10: *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial resistance, hospital infections.

* Médico Residente de pediatría 2do año Hospital Municipal Boliviano Holandés.

** Coordinador de la Residencia Médica de Pediatría del Hospital Municipal Boliviano Holandés.

Artículo aceptado para su publicación el 01/03/2016

Introducción

El género *Acinetobacter spp.* posee 23 especies diferentes (genómicas o “genoespecies”), siendo el *A. baumannii* el aislado con mayor frecuencia y el más importante desde el punto de vista clínico. Es un bacilo Gram (-), inmóvil, aerobio, no fermentador, oxidasa negativo y catalasa positivo.¹⁻³

Este microorganismo en los últimos años se ha convertido en un agente asociado a infecciones intrahospitalarias, afectando –en especial- a pacientes con factores de riesgo, como los internados en salas de terapia intensiva, con pérdida en la integridad de la piel, sometidos a algún procedimiento invasivo como la intubación endotraqueal. También, se describen infecciones en el sistema nervioso central, piel, tejidos blandos y hueso. Las bacteriemias ocasionadas por este microorganismo en Latinoamérica, representan 5.3% de los aislamientos nosocomiales.⁴

El *A. baumannii* puede sobrevivir en objetos animados e inanimados. En el ambiente hospitalario puede ser aislado en humidificadores, ventiladores, la piel del personal de salud, etc. Se informa una sobrevivencia en superficies secas mayor a 25 días. Por ello, se relaciona con brotes nosocomiales.⁵ Otra de sus características, es su resistencia a múltiples antimicrobianos, porque posee una diversidad de mecanismos de resistencia como la: producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y metalo- β -lactamasas, alteración de las proteínas fijadoras de penicilina, disminución de la permeabilidad de la membrana externa, mutación de sitios blancos e inactivación de ellos por enzimas modificadoras.⁶

Se detectaron cepas resistentes a casi todos los antimicrobianos disponibles en el comercio, lo cual limita la eficacia del tratamiento. Las cepas multidrogo-resistentes (MDR) son definidas: como aquellas que son sensibles únicamente a meropenem; mientras que las cepas panresistentes son aquellas que muestran resistencia a imipenem/meropenem y poseen sensibilidad únicamente a una polimixina (colistina).⁷

Las medidas de prevención sugeridas para evitar la propagación y resistencia de este agente, incluyen: a) restringir el uso indiscriminado de antibióticos –en especial- de amplio espectro; b) evaluar si se trata de una verdadera infección o de una colonización y; c) aislar al paciente para evitar la diseminación del microorganismo.⁸⁻⁹

Para el tratamiento de las infecciones por *A. baumannii*, existen muchos esquemas terapéuticos, dependiendo del perfil de resistencia y sensibilidad de cada unidad hospitalaria. Sin embargo, se recomienda el uso de imipenem, previa determinación de su concentración mínima inhibitoria (CIM), si esta prueba muestra un alto perfil de resistencia, se plantean otros tratamientos sinérgicos alternos que combinan imipenem más colistina, imipenem más rifampicina, colistina más rifampicina, e inclusive, combinando tres de ellos. En ese sentido, se especula que un posible mecanismo de sinergia es la permeabilización de la membrana externa por acción de colistina, que permite la penetración y acción de otros antimicrobianos.¹⁰

Por lo referido, *A. baumannii* se ha convertido en las últimas dos décadas en una bacteria nosocomial de gran relevancia mundial, siendo causa de un gran aumento de la morbilidad, de preferencia en unidades de terapia intensiva.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional no experimental, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal. Se revisaron los diferentes informes de cultivos (sangre, orina, tubo endotraqueal, punta de catéter, secreciones bronquiales, oculares, intrauterinas, heridas quirúrgicas, escaras de decúbito y abscesos), cuyas muestras fueron obtenidas de pacientes hospitalizados, en los diferentes servicios del Hospital Municipal Boliviano Holandés desde enero del 2010 hasta diciembre del 2014. Los cultivos se procesaron en el laboratorio de bacteriología de nuestro nosocomio, utilizando el medio de cultivo agar

sangre durante un período de 72 horas, realizando la primera lectura a las 24 h. El antibiograma se realizó con el método estandarizado de difusión por discos (Kirby-Bauer).

Las muestras recolectadas fueron de pacientes internados en salas de: UTI, UCIN, quemados, cirugía, ginecoobstetricia, pediatría, y medicina interna. En la estratificación por grupo etario se consideraron a recién nacidos (menores de 28 días de vida), lactantes, (28 días a 23 meses), preescolares, (2 a 5 años), escolares (6 a 12 años) adolescentes (13 a 20 años), adultos jóvenes (21 a 40 años), adultos mayores (41 a 60 años) y tercera edad (mayores 61 años).

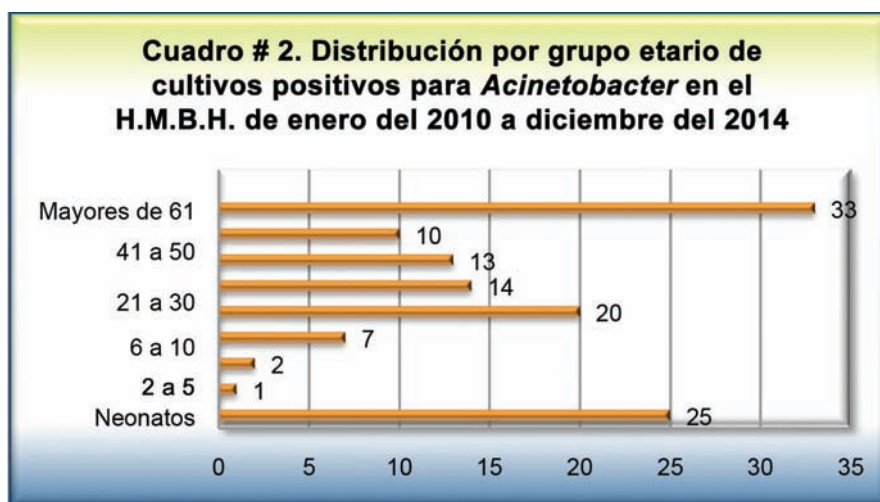
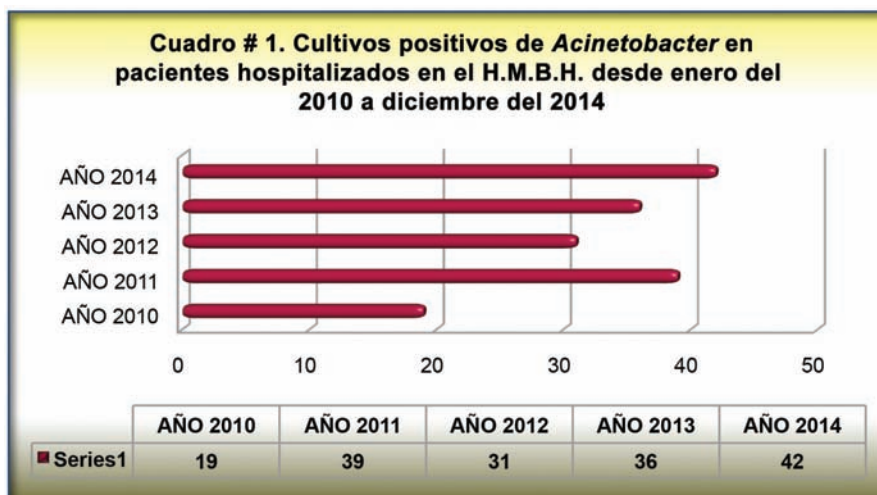
El presente trabajo no realizó la diferenciación de las especies genómicas de *Acinetobacter spp.*,

porque nuestro laboratorio, no realiza su identificación y envía los cultivos al INLASA para el control de calidad y distinción correspondiente.

Resultados

Se revisaron un total de 167 muestras positivas para *Acinetobacter spp.*, que pertenecieron a 127 pacientes, 40 de ellos presentaron más de un cultivo positivo para este microorganismo. En el cuadro 1 se muestra la distribución anual.

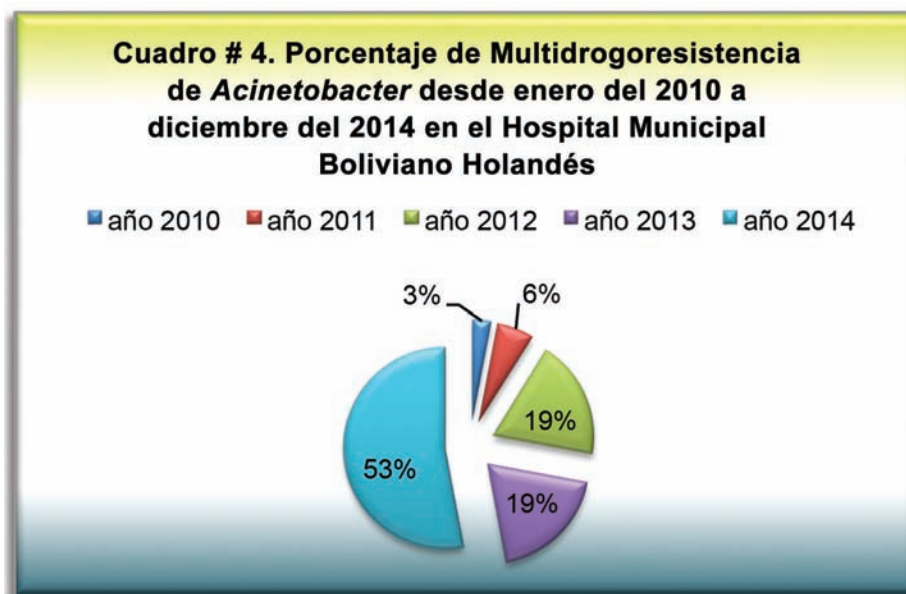
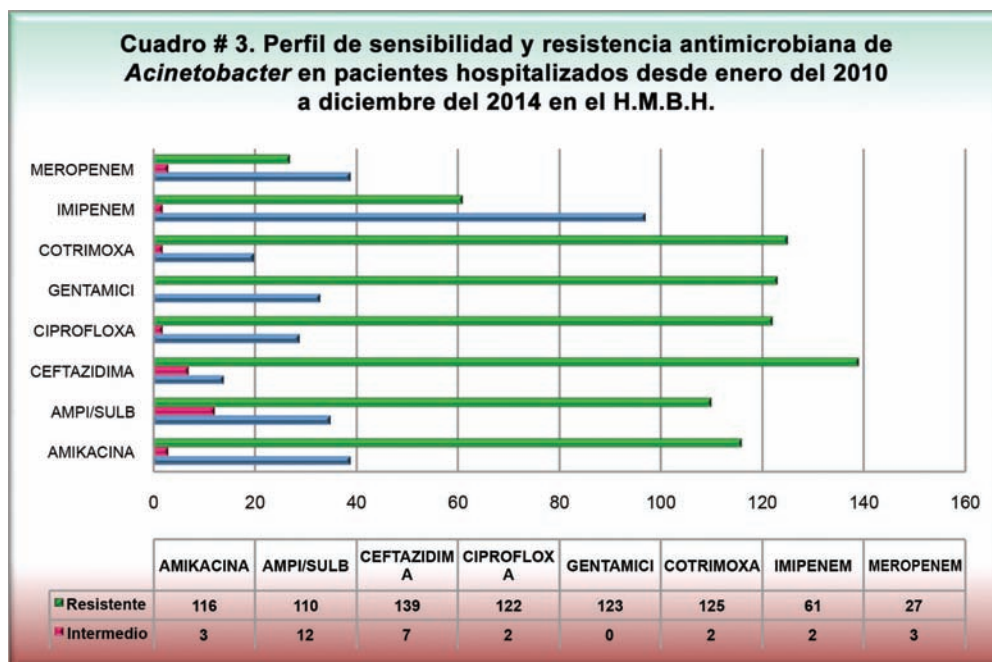
No hubo diferencias de género, porque 50% (64) fueron varones y 50% (63) mujeres. Del total, *Acinetobacter* fue aislado en 25 (20%) recién nacidos, no fue aislado en lactantes; en 1 (1%) en preescolares, 2 (2%); escolares, 7 (6%) adolescentes, 34 (27%)



adultos jóvenes, 23 (18%) en adultos mayores y 33 (26%) en mayores de 61 años o tercera edad.

En el antibiograma se evaluaron ocho antibióticos para determinar el perfil de resistencia y sensibilidad de las cepas de *Acinetobacter*, obteniendo los siguientes resultados: a) amikacina, sensible (S) el 25%, sensibilidad intermedia (SI) 2%, resistente (R) 73%; b) ampicilina más sulbactam, S: 22%, SI: 8%, R: 70%; c) ceftazidime, R: 9%, SI: 4%, R: 87%; d) ciprofloxacina, S: 19%, SI: 1%, R: 80%; e) gentamicina, S: 21%, SI: 0%,

R: 79%; f) SMX-TMP, S: 14 %, SI: 1%, R: 85%; g) imipenem, S: 61 %, SI: 1%, R: 38%; h) meropenem, S: 57%, SI: 4%, R: 39%. Se observó una resistencia absoluta a 6 antimicrobianos (ver cuadro 3) El 41% de las cepas aisladas fueron multidrogoresistentes, la MDR se incrementó progresivamente en los últimos años. Así, en el 2010 se encontró solo 3% (2 muestras) de MDR, el 2011 6% (4 muestras), el 2012 y el 2013 19% (13 muestras) y en el año 2014 53% (36 muestras) ver cuadro 4. No fue posible identificar cepas con

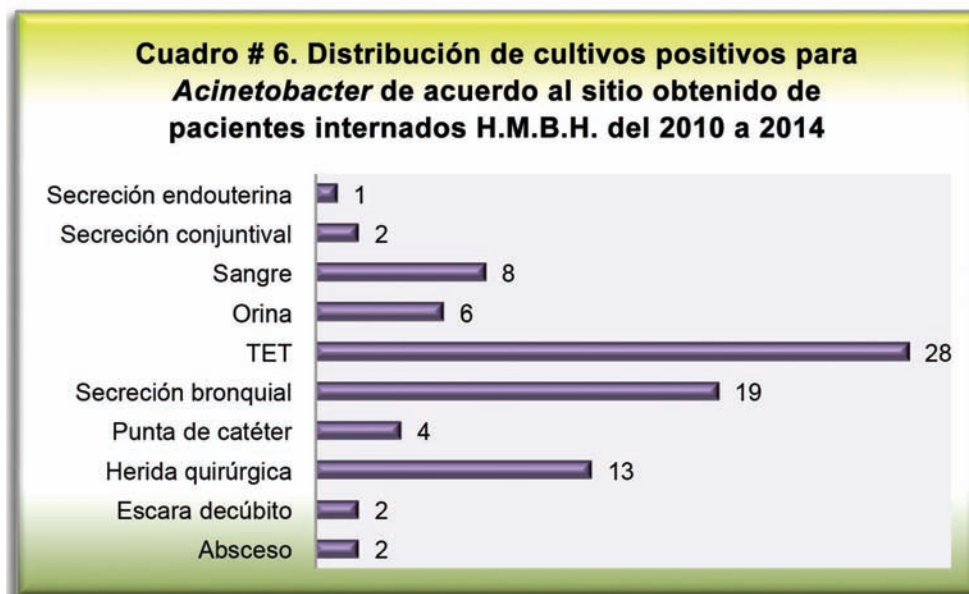
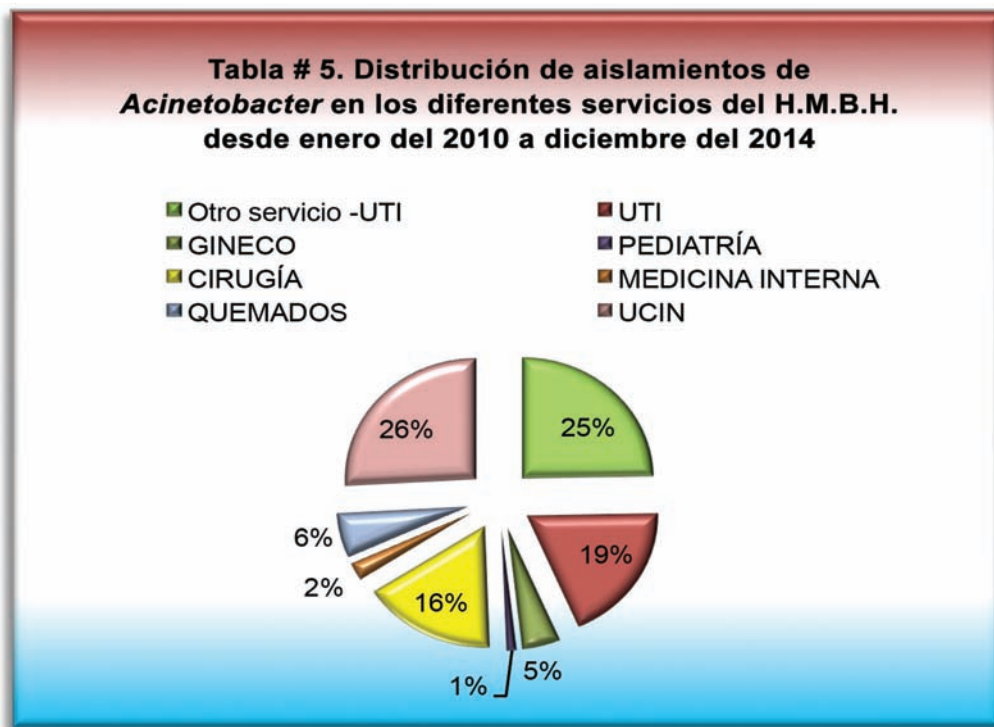


panresistencia porque en nuestro nosocomio no se realiza la sensibilidad con colistina.

La distribución de cepas aisladas (cultivos positivos) en los diferentes servicios fue: UCIN 22 pacientes (26%), pacientes ingresados directamente en UTI 16 pacientes (19%), internados inicialmente en un servicio (medicina interna, cirugía, quemados) y

por mala evolución derivados a UTI 21 pacientes (25%), ginecología 4 pacientes (5%), en pediatría 1 paciente (1%), en cirugía 14 pacientes (16%), en medicina interna 2 pacientes (2%) y en quemados 5 pacientes (6%) ver tabla 5.

Los cultivos positivos para *Acinetobacter* fueron aislados de: tubo endotraqueal 28 (33%), secreción bronquial 19 (22%), herida quirúrgica 13 (15%), sangre (bacteriemia)



8 (10%), orina 6 (7%), abscesos 2 (3%), punta de catéter 4 (5%), escara de decúbito 2 (2%), secreción conjuntival 2 (2%) y secreciones endouterinas 1 (1%) ver tabla 6.

Discusión

Este estudio describe los perfiles de resistencia de *Acinetobacter* aislado desde el 2010 al 2014 en el Hospital Municipal Boliviano Holandés.

Acinetobacter es un agente causal importante de morbilidad y mortalidad infecciosa que afecta sobre todo a pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). *A. baumannii* es la especie aislada con más frecuencia y la de mayor importancia clínica, en los últimos 20 años.⁶ En nuestro estudio el 70% de los pacientes ingresaron en algún momento a un servicio de cuidados intensivos (UCIN 26%, UTI 19%) y el 25% de los internados en otros servicios fueron transferidos a la UTI. Si bien, la mayoría de los microorganismos fueron aislados de salas de terapia intensiva, algunos fueron identificados en los servicios de cirugía, quemados, ginecología, medicina interna y pediatría.

Lo más importante de este microorganismo, es su habilidad de acumular diversos mecanismos de resistencia antimicrobiana¹ y desde hace algunos años emerge como un patógeno importante, exhibiendo un incremento constante de su resistencia antimicrobiana.¹¹⁻¹³

En este estudio no se pudo especificar la identificación de *A. baumannii*, porque nuestro laboratorio no dispone de pruebas específicas para tal efecto; sin embargo, se asume que los microorganismos aislados corresponden a esta bacteria. Este agente fue aislado en los diferentes servicios de nuestro nosocomio y con mayor frecuencia en pacientes que se encuentran en los extremos de la vida, neonatos (20%) y pacientes de la tercera edad (25%). En nuestro estudio no hubo diferencia en relación al género, mientras en otros estudios se observa un mayor número de infecciones en el sexo masculino (64,2%).¹⁴ La mayoría de aislamientos de *A. baumannii* se identificaron en recién nacidos (20%),

en adultos jóvenes (27%), adultos mayores (18%) y 26% en mayores de 61 años, debido a que nuestro nosocomio dispone de una terapia neonatal y de adultos que son las salas de mayor riesgo para desarrollar una infección por *A. baumannii*.

En nuestro estudio, también se incrementaron progresivamente en los últimos años el número de aislamientos (alcanzando el 2014 su mayor prevalencia: 42 cultivos positivos) y la resistencia antimicrobiana a ceftazidime, cefepime, gentamicina, amikacina ciprofloxacina, SMX-TMP, ampicilina más sulbactam, incluyendo las cepas MDRs, aquellas con resistencia a carbapenémicos o resistencia a tres clases de antimicrobianos y panresistencia cuando incluye a polimixinas.¹⁵

Estos resultados son similares a los publicados en Latinoamérica y en la mayoría de los países del mundo.¹⁵ Las cepas resistentes mostraron alta resistencia a otros antimicrobianos en relación a las susceptibles, similar a datos informados en otro estudio realizado en Turquía.¹⁶

Así, en el 2010 se encontró solo 3% (2 muestras) de MDR, el 2011 6% (4 muestras), el 2012 y el 2013 19% (13 muestras) y en el año 2014 fueron 53% (36 muestras). Los datos referidos concuerdan con los señalados por el Sistema de Vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos VERA en Bolivia que realiza el laboratorio de referencia nacional INLASA, desde el 2006 al primer trimestre del 2013, muestra un incremento considerable de la resistencia y del número de cultivos positivos para *Acinetobacter*. En el 2006 se informaron 241 aislamientos y en el 2012 se tuvieron 2474 aislamientos, (incremento en 4,5 veces más que el año previo). Desde esa fecha al año 2013 informan, también un aumento paulatino de la resistencia a diversos antibióticos, –en particular- la resistencia progresiva a ampicilina más sulbactam que en el 2006 de 2474 aislamientos sólo (1.37%) fueron resistentes y en el primer trimestre del 2013 de 101 cepas el 60% eran resistentes. De igual manera, se incrementó la resistencia a imipenem de 0.42% en el 2006 a 50% el 2013. El 1.3% de

las cepas fueron resistentes a meropenem el 2009, incrementándose a 56% el 2013. Estos datos de resistencia antimicrobiana, correlacionan con los informados por el Programa de Vigilancia Antimicrobiana de Latinoamérica donde el porcentaje de resistencia de *A. baumannii* a imipenem incrementó de 6.4% a 12.6% y 0% entre 1997-1999 a 84.9%, 71.4% y 50% entre el 2008-2010 respectivamente en Argentina, Brasil y Chile.¹⁷

Asimismo, en el 2013 Se añadió al estudio tetraciclina identificándose 2 cepas resistentes; ninguna de ellas fue resistente a doxiciclina y piperacilina tazobactam.

El 2012 de 2474 aislamientos, dos cepas (0.1%) fueron resistentes a colistina. Desde esta fecha se reportan en nuestro país cepas de *Acinetobacter* panresistentes (heteroresistencia). Este término se refiere a las cepas de *Acinetobacter* que son resistentes a todos los antimicrobianos utilizados para tratar las infecciones por este agente, excepto colistina.¹⁵ En nuestro estudio no se informan cepas con panresistencia, porque en nuestro hospital no se realiza la sensibilidad a colistina y las cepas de *Acinetobacter* aisladas son enviadas al INLASA para su confirmación y tipificación correspondiente.

En un estudio realizado en el 2008 y 2009 en tres hospitales de Cochabamba – Bolivia donde se investigó la aparición de cepas multiresistentes de *A. baumannii*, utilizando Multiplex PCR para identificar los principales genes de resistencia y RT-PCR para medir la expresión génica. Se determinó la concentración mínima inhibitoria para evaluar la sensibilidad antimicrobiana. Se identificaron catorce cepas multiresistentes en las cuales se encontraba el gen blaOXA-58 con el elemento-ISAb3 como responsable de la sobre-expresión de la resistencia a carbapenémicos. Del mismo modo, ISAb1, gen blaADC causó la sobre expresión de la resistencia a cefalosporina; Las mutaciones en el gyrA (Ser83 a Leu) y Parc (80-Ser a Phe) eran proporcionales a la resistencia a fluoroquinolonas. Además, todos los aislamientos fueron positivos para al menos dos

genes de resistencia a aminoglucósidos.¹⁸ En otro estudio realizado en 11 estados del Brasil la mayoría de los aislamientos mostraron alta resistencia a los antibióticos. En todas las cepas resistentes a carbapenémicos se encontró el gen blaOXA-51 y en 94,2% el gen blaOXA-23. Como se informó en otros estudios, la sensibilidad disminuida a carbapenémicos en cepas no OXA-23 quizá sea mediado por el gen blaOXA-51.¹⁹ En Latinoamérica (Argentina y Brasil) las cepas de *A. baumannii* productoras de OXA-23 son reportadas con frecuencia.²⁰

En conclusión en Bolivia incrementó de forma alarmante el número cepas aisladas por año, al igual que la multidrogoresistencia, y desde el 2012 ya circulan cepas pandrogoresistentes.

Referencias

1. Longo F, Vuotto C, Donell G. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiologica*, 2014;37; 119-27.
2. Allen DM, Hartman BJ. Género *Acinetobacter*. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. Principios y práctica de enfermedades infecciosas. 7ma. Ed. Barcelona: Editorial, DRK edición 2009;vol 2: 2885-9.
3. Phillips M. *Acinetobacter* species. In Mandell GL, Dolin R, Blaser MJ, eds. Principles and practices of infectious diseases. 8th. Ed. Philadelphia: Imprint Elsevier Inc. 2014;vol2: 2551--8
4. Vanegas M, Roncancio G, Jimenez JN. *Acinetobacter baumannii*: Importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. *Rev CES Med* 2014; 28(2): 233-46
5. Fernández E, Bustamante Z, Zamora J, Zabala S, Pinto J, Funes F y col. Determinación de carbapenemasas y su relación con estructuras genéticas en aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii* de hospitales de la ciudad de Cochabamba- Bolivia. *BIOFARBO* 2010;17; 30-38.

6. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1254–63
7. Hernández A, García E, Yagüe G. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(1):12-19.
8. Zuñiga A, Chavez M, Gomez RF, Cabrera C, Corral R, Lopez B. Relación entre virulencia y resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter baumannii*. *ISSN* 2010;8:121 – 240
9. Fraimow HS, Tsigrelis C. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: mechanisms, epidemiology, and management of specific resistant pathogens. *Crit Care Clin* 2011; 27:163–205.
10. Bou R, Gomar S, Hervás F. Erradicación de un brote nosocomial de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente tras el ajuste de cargas de trabajo y refuerzo de precauciones específicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;16:1-36.
11. Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41:11-19.
12. Sahl JW, Gillece JD, Schupp JM. Evolution of a pathogen: a comparative genomics analysis identifies a genetic pathway to pathogenesis in *Acinetobacter*. *PLoS One*. 2013; 8:e54287.
13. Diancourt L, Passet V, Nemeč A. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS One*. 2010;5:e10034.
14. Orozco M. *Acinetobacter baumannii* multidrogo-resistente y pandrogo-resistente: perspectiva, mecanismos de resistencia y tratamiento. *Rev Med MD* 2011; 3(1):42-7.
15. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:538–82.
16. Murat D, Ozlem GT, Busra ES, Kenan H. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis*, 2010; 42: 741–746
17. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial
18. Surveillance Program (Latin America, 2008–2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:354–60.
19. Gandham PA. Review on multidrug - resistant *Acinetobacter*. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* 2014; 3(2): 9-13.
20. Gomes TG, Carvalho KR, Oliveira Santos IC, D'Alincourt AP, Dutra M. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil (2008–2011): country wide spread of OXA-23–producing clones (CC15 and CC79). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79: 468–72.
21. Grosso F, Carvalho KR, Quinteira S, Ramos A, Carvalho-Assef AP, Asensi MD. OXA-23 producing *Acinetobacter baumannii*: a new hot-spot of diversity in Rio de Janeiro? *J Antimicrob Chemother* 2011;66:62–5.