

A. Hernández Torres¹,
E. García Vázquez^{1,3},
G. Yagüe²,
J. Gómez Gómez^{1,3}

Acinetobacter baumannii multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas

¹Servicio de MI Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

²Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

³Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

RESUMEN

Acinetobacter baumannii multirresistente ha pasado en los últimos años de ser considerado un microorganismo de poca relevancia clínica a convertirse en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, constituyendo un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales multirresistentes. Afecta fundamentalmente a pacientes con enfermedades subyacentes graves, sometidos a cirugía, distintos tipos de manipulaciones, procedimientos invasivos, uso previo de antibióticos de amplio espectro e ingresos prolongados, incluyendo estancia en Unidades de Cuidados Intensivos/Reanimación.

La multirresistencia extendida a carbapenemes (MDR-C) probablemente se asocie con una mayor gravedad clínica de estas infecciones y un mayor número de complicaciones, con una mortalidad global en nuestro estudio del 49,3% y una mortalidad atribuible (en las primeras 72 horas tras el aislamiento) del 10,39%. El hecho de que el resto de fallecimientos se produzca a partir del séptimo día, nos lleva a plantearnos si es la propia infección por *A. baumannii* multirresistente con resistencia extendida a carbapenemes la causante de la mortalidad, o ésta es debida más bien a la presencia de enfermedad subyacente o a la aparición de complicaciones. Sin embargo, en nuestra experiencia, el tratamiento antibiótico inadecuado y el tratamiento en monoterapia se asocian con una mayor mortalidad. Es necesario llevar a cabo estudios prospectivos que contribuyan a determinar cual es el tratamiento más adecuado de los pacientes graves con sospecha de infección por *A. baumannii* MDR-C.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, multirresistencia, carbapenemes.

Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: clinical update and new highlights

ABSTRACT

The role of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* and its clinical relevance have been recently appreciated as a ubiquitous opportunistic nosocomial pathogen. Risk factors associated with *A. baumannii* infection include severe underlying diseases, previous surgery, invasive procedures, treatment with broad-spectrum antibiotics, length of hospital stay, admission to intensive care units (ICU).

Carbapenem-multidrug resistant *A. baumannii* infections are probably associated to greater severity and more complications; in our cohort mortality was 49.3% and related mortality (within 72 hours) was 10.39%. However, severe underlying diseases probably play an important role in the clinical outcome of patients with MDR-C *A. baumannii* infection and controversy exists regarding the real mortality attributable to antimicrobial resistance because a high proportion of deaths took place > 7 days after diagnosis. Nevertheless, in our experience, carbapenem resistance, inappropriate therapy and monotherapy are associated to a higher mortality. Special attention should be paid to design well-controlled prospective clinical trials to determine the optimal antimicrobial therapy in critically ill patients suspected of having MDR *Acinetobacter* infection.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, multidrug resistance, carbapenem.

INTRODUCCIÓN

Acinetobacter es un cocobacilo gram negativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positivo, oxidasa positivo, e inmóvil, cuya especie más representativa es *Acinetobacter baumannii*. Uno 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

Correspondencia:
Alicia Hernández Torres
Servicio de MI Infecciosas. Hospital Universitario
Virgen de la Arrixaca. Murcia
E-mail: maliht_1@hotmail.com

Acinetobacter se ha incrementado de manera sustancial, probablemente en relación a la relativa impermeabilidad de su membrana externa y la exposición ambiental a un amplio grupo de genes de resistencia¹.

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 de forma considerable y constituye un signo centinela para la aparición de multirresistencia^{2,3}. De hecho, se considera que la resistencia a carbapenemes es, por sí misma, suficiente para definir un aislamiento de *A. baumannii* como altamente resistente^{3,4}.

En los últimos años se han empleado distintos términos para definir la multirresistencia de *A. baumannii* frente a los diferentes antimicrobianos, lo que dificulta la realización de comparaciones sobre la epidemiología de los enfermos infectados con estas cepas⁵.

En el amplio espectro de definiciones de multirresistencia, encontramos desde la definición de *A. baumannii* multirresistente como aquél que muestra resistencia a al menos dos de los antibióticos más utilizados (cefalosporinas antipseudomónicas, carbapenemes antipseudomónicos, fluorquinolonas, aminoglucósidos, sulbactam)^{6,7} hasta aquella en la que el término de *A. baumannii* multirresistente describe aislamientos con resistencia a todos menos uno de los antibióticos testados (habitualmente polimixinas)⁸.

Probablemente la definición más aceptada sea la que considera multirresistencia a antibióticos como la resistencia a más de dos de los siguientes grupos de antibióticos: cefalosporinas antipseudomónicas (cefepime, ceftazidima), carbapenemes antipseudomónicos (meropenem, imipenem), fluorquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina) o sulbactam^{5,28}.

De mayor relevancia podría ser la definición de panresistencia, entendiendo como tal la resistencia a todos los antibióticos considerados de primera línea por su actividad frente a *A. baumannii*, lo que incluye a los betalactámicos (y dentro de ellos carbapenemes y sulbactam- CMI>4 mg/l), fluorquinolonas y aminoglucósidos. En la actualidad se considera que, dado el incremento en el uso de polimixinas y tigeciclina, esta definición tendrá que incluir también a estos agentes⁵.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La historia del género *Acinetobacter* data de comienzos del siglo XX, en 1911, cuando Beijerinck, un microbiólogo danés, describió un microorganismo al que llamó *Micrococcus calcoaceticus* que fue aislado del suelo tras enriquecerlo con un medio con contenido en calcio-acetato. En las siguientes décadas se describieron microorganismos similares, que se asignaron a al menos 15 géneros y especies diferentes, incluyendo *Diplococcus mucosus*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Alcaligenes haemolyans*, *Mima polymorpha*, *Moraxella lwoffii*, *Hellerella vaginicola*, *Bacterium anitratum*, *Moraxella lwoffii* var.

Glucidolytica, *Neisseria winogradskyi*, *Achromobacter anitratum* y *Achromobacter mucosus*.

La designación actual del género, *Acinetobacter* (del griego **ἈΚΙΝΕΤΟΣ** [akinetos], inmóvil) fue inicialmente propuesta por Brisou y Prévot en 1954 para diferenciar los microorganismos móviles de los inmóviles dentro del género *Achromobacter*, aunque no fue hasta 1968 cuando esta designación del género fue más ampliamente aceptada. Baumann et al publicaron un estudio en el que concluían que las diferentes especies mencionadas anteriormente pertenecían a un mismo género (para el que se propuso el nombre de *Acinetobacter*), y que no era posible realizar más subclasificaciones en diferentes especies basándose en características fenotípicas. Estos hallazgos resultaron en el reconocimiento oficial del género *Acinetobacter*⁵.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de especies de *Acinetobacter* se han encontrado en muestras clínicas, y, aunque no todas se han considerado clínicamente significativas, la mayoría han tenido al menos alguna significación como patógenos humanos⁹. Pero ¿cuál es el reservorio de *A. baumannii*?, ¿existen reservorios humanos y/o ambientales?. Las especies de *A. baumannii* más frecuentemente aisladas en muestras clínicas humanas son el genotipo sp3 y sp.13TU; de estos, la 3 fue la más prevalente en aislamientos clínicos en un estudio sueco¹⁰. En dos estudios europeos, *Acinetobacter lwoffii* fue la especie más predominante encontrada en la piel de individuos sanos, con tasas de portadores de entre el 29 y el 58%, mientras que otras especies de *Acinetobacter*, incluyendo *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter radiatorresistens* y gen sp.15BJ, fueron mucho menos frecuentes^{11,12}. Las tasas de portadores de *Acinetobacter* (incluyendo gen sp. 13TU) en estos estudios oscilaba entre el 0,5% y el 3%, mientras que para el gen sp.³ las tasas variaban entre el 2% y el 6%^{11,12}. Los portadores fecales de *A. baumannii* entre pacientes no hospitalizados en el Reino Unido y Países Bajos llegaban a un 0,9%¹³. Las especies más predominantes en las muestras fecales de los Países Bajos eran *A. johnsonii* (17,5%) y gen sp. 11 (4%)¹³. *A. baumannii* fue también aislado de los piojos de personas sin techo y se propuso que estos microorganismos causaban en estos pacientes bacteriemias transitorias. En un estudio en Hong Kong, las tasas de portadores de *A. baumannii*, gen. sp 3 y gen sp. 13TU en la piel de individuos sanos fue del 4, 32 y 14%, respectivamente¹⁴. Así, las tasas de portadores de gen sp3 y gen sp13TU en este estudio fueron notablemente superiores que en los estudios europeos.

Estos hallazgos indican que, al menos en Europa, las tasas de colonización por *A. baumannii* en la comunidad son relativamente bajas.

A. baumannii se ha asociado también con infección y diseminación epidémica en animales¹⁵. Hay pocos datos disponibles en cuanto a la incidencia medioambiental de *A. baumannii*, gen sp 3 y gen.sp.13TU, pero estas especies se han encontrado en porcentajes variables en vegetales, pescado, carne y en el suelo. *A. baumannii* también se ha encontrado recientemente en piscifactorías y granjas de camarones en el sudeste asiático. No obstante, aún no

está claro si estos hallazgos hacen referencia a un reservorio ambiental de *A. baumannii* o reflejan el contacto con humanos o animales colonizados y/o infectados.

A. baumannii se ha descrito como un microorganismo propio del suelo, pero probablemente los *Acinetobacter* aislados en el suelo y en el agua correspondan a otras especies no identificadas y no a *A. baumannii*. De hecho, hay poca evidencia de que *A. baumannii* sea un residente típico del suelo. Todos estos datos indican, que *A. baumannii* tiene una baja prevalencia en la comunidad y que su presencia en el medio ambiente es escasa.

A. baumannii en los hospitales. La característica más importante de *A. baumannii* es la aparición endémica y epidémica de cepas multirresistentes. Con los genotipos sp3 y sp13TU podría ocurrir lo mismo, y su implicación podría estar infraestimada ya que estas especies son fenotípicamente difíciles de diferenciar de *A. baumannii*. Las cepas epidémicas suelen ser introducidas en el hospital por un paciente colonizado, a partir del cual la cepa puede extenderse a otros pacientes y al ambiente, ya que *A. baumannii* puede sobrevivir en superficies secas (cortinas, muebles, equipamiento médico...).

Estos hallazgos y el éxito que la limpieza y la desinfección de las habitaciones de los pacientes ha tenido en la disminución de los brotes, enfatiza el papel del medio hospitalario como reservorio de *A. baumannii* durante los brotes. 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 modo de transmisión más común es a través de las manos del personal sanitario. Los pacientes que están colonizados o infectados por una cepa concreta de *A. baumannii* pueden portar esta cepa en diferentes partes del cuerpo durante días e incluso semanas, y la colonización puede pasar inadvertida si la cepa epidémica no se aísla en muestras clínicas.

Estudios poblacionales de *A. baumannii*. La tipificación y comparación de cepas epidémicas en diferentes hospitales deja clara la posibilidad de transmisión interhospitalaria de este microorganismo. Por ejemplo, durante un período de brote en los Países Bajos que afectó a 8 hospitales, se encontró una de las cepas en tres de esos centros y otra cepa en otros dos¹⁶. Hay datos similares que apoyan la diseminación interhospitalaria de cepas multirresistentes en determinadas zonas geográficas de la República Checa, el Reino Unido, Portugal y Estados Unidos¹⁷.

También se han encontrado cepas en diferentes localizaciones y en momentos distintos, sin una conexión epidemiológica directa; tal es el caso de los clones europeos I-III, definidos mediante diferentes métodos de tipificación del genotipo¹⁸. Las cepas que pertenecen a estos clones son normalmente altamente resistentes a antibióticos, aunque dentro de un mismo clon puede haber variación en la susceptibilidad a antibióticos.

Aparentemente, estos clones son cepas genéticamente estables que habitan en el medio ambiente hospitalario y que evolucionan lentamente durante su diseminación. Aún no está claro si estas cepas tienen determinados factores de virulencia o si tienen una especial capacidad para colonizar determinados pacientes. Su rápida diseminación podría explicarse por la transferencia de pacientes entre distintos hospitales y regiones, aunque en mu-

chos casos no existe esta relación. También es posible que estas cepas circulen en pequeñas concentraciones en la comunidad y que se seleccionen en los hospitales a consecuencia de la presión selectiva que supone el uso de antibióticos¹⁷.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia a antimicrobianos entre las distintas especies de *Acinetobacter* se ha incrementado de manera sustancial en la última década¹⁹. Su capacidad para 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. Los mecanismos de resistencia de *Acinetobacter* spp. son similares a los de *Pseudomonas* spp., aunque no han sido tan estudiados.

Los mecanismos de resistencia se agrupan en tres categorías: 1) enzimas inactivadoras de antimicrobianos, 2) limitación del acceso a las dianas bacterianas o 3) mutaciones que alteran las dianas o las funciones celulares^{1,20}.

Las especies de *Acinetobacter* poseen una amplia variedad de β -lactamasas que hidrolizan y confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. Las cefalosporinas AmpC, también conocidas como cefalosporinas derivadas de *Acinetobacter* (CDAs) están codificadas cromosómicamente y confieren resistencia a cefalosporinas de amplio espectro²¹. También se han descrito β -lactamasas de espectro extendido en cepas de *A. baumannii* (VEB-1, PER-1, PER-2, TEM-92, TEM-116, SHV-12, CTX-M-2, CTX-M-43...) pero su significado clínico es limitado dada la potencia de los otros determinantes de resistencia²².

Recientemente, se han descrito un amplio número de enzimas D-OXA con actividad frente a carbapenemes en Escocia, España, Francia, Japón, Singapur, China, Brasil, Cuba y Kuwait²². Algunas cepas de *Acinetobacter* expresan además metalo- β -lactamasas (MBLs), tales como VIM e IMP, que hidrolizan un amplio espectro de agentes antimicrobianos, incluyendo los carbapenemes²³. Las MBLs suponen una amenaza importante porque a menudo se localizan en elementos genéticos móviles fácilmente transferibles entre bacterias. Existen muchas variantes, y ambas, IMP y VIM se han encontrado en distintos países y en una amplia variedad de especies bacterianas, incluyendo especies de *Acinetobacter*. Los canales de porinas y otras proteínas de membrana externa son importantes para el transporte de agentes antimicrobianos en la célula o para conseguir acceder a las dianas bacterianas. La resistencia a carbapenemes de *Acinetobacter* spp. se ha relacionado con la pérdida de proteínas que probablemente forman parte de los canales de porinas de la membrana externa. Es probable que las β -lactamasas y las alteraciones en la membrana externa actúen de forma conjunta para conferir resistencia a los agentes β -lactámicos. *Acinetobacter* tiene además bombas de eflujo capaces de expulsar de forma activa un amplio espectro de agentes antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana.

La tercera categoría de mecanismos de resistencia consiste en mutaciones puntuales que alteran las dianas o las funciones bacterianas, disminuyendo así la afinidad de los distin-

tos antimicrobianos o suprarregulando las funciones celulares, tales como la producción de bombas de eflujo u otras proteínas. Se piensa que la resistencia a la colistina está mediada por cambios en la membrana celular bacteriana que interfieren con la capacidad de este antibiótico para unirse a la diana correspondiente. Este mecanismo, mediante mutaciones de las topoisomerasas *gyrA* y *parC*, también explicaría la resistencia de *Acinetobacter* a las quinolonas.

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. Estos tres procesos no son excluyentes y probablemente coexistan en las cepas de *Acinetobacter* resistentes. Un estudio genómico comparativo reciente de la cepa de *A. baumannii* multirresistente aislada en un brote epidémico documentó un gran islote de resistencia compuesto por 45 genes que parecían haber sido adquiridos de *Pseudomonas*, *Salmonella* o *Escherichia* spp. La emergencia de especies de *Acinetobacter* 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 no está aún clara^{1,21}.

IMPACTO CLÍNICO, FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PRONÓSTICO

Acinetobacter spp. es un patógeno oportunista que se ha relacionado con varios tipos de infecciones que afectan fundamentalmente a pacientes gravemente enfermos y/o ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. Las infecciones nosocomiales en que se aísla *Acinetobacter* incluyen: neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, meningitis postquirúrgicas o en relación con drenajes ventriculares y bacteriemias primarias^{22, 24, 25}. Estas infecciones se atribuyen fundamentalmente a *A. baumannii*, aunque se han implicado también otras especies de *Acinetobacter*.

Los factores de riesgo que predisponen a los pacientes para la colonización o infección por cepas de *A. baumannii* multirresistente son similares a aquellos que se identifican para otros microorganismos multirresistentes, e incluyen: factores dependientes del huésped (cirugía mayor reciente, traumatismo, quemaduras) y factores externos (estancia hospitalaria prolongada, ingreso prolongado en UCI, ingreso en un servicio donde *A. baumannii* sea endémico, exposición a equipamiento médico contaminado, ventilación mecánica, uso de dispositivos intravasculares, sonda vesical, tubos de drenaje, tratamientos antimicrobianos previos)^{26, 27}.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en caso de infección nosocomial por *Acinetobacter* son la neumonía asociada a ventilación mecánica y las bacteriemias primarias, ambas asociadas a una elevada mortalidad (hasta del 50%)¹⁷. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las meningitis relacionadas con derivaciones ventriculares externas o derivaciones ventrícu-

lo-peritoneales, las infecciones de piel y partes blandas e infecciones de heridas en pacientes con traumatismos, quemaduras extensas y graves, o en soldados lesionados en operaciones militares.

Las infecciones del tracto urinario relacionadas con sondaje vesical son también frecuentes, aunque tienen un curso clínico más benigno¹⁷. Las endocarditis (la mayoría de ellas de prótesis valvulares), y las endoftalmitis o las queratitis (relacionadas con el uso de lentes de contacto o tras cirugía oftalmológica) son excepcionales^{5, 29, 30}.

MORTALIDAD ATRIBUIBLE Y FACTORES PRONÓSTICO.

Dado que la infección por *A. baumannii* multirresistente normalmente ocurre en pacientes gravemente enfermos e ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, la mortalidad asociada cruda es alta (26%-68%)^{1,31}. Es, sin embargo, muy difícil determinar en estos pacientes la mortalidad atribuible a la infección independientemente de la gravedad de sus enfermedades subyacentes. Algunos estudios recientes y una revisión sistemática concluyeron que la infección o la colonización por *Acinetobacter* se asocia a un incremento de la mortalidad^{1,32}. No obstante, muchos de estos estudios estaban limitados por el pequeño tamaño de la muestra, las diferencias metodológicas, y la dificultad para controlar de forma adecuada la gravedad de la enfermedad de base del paciente. Otros estudios que controlaron de forma rigurosa la gravedad de la enfermedad no encontraron que la infección por *Acinetobacter* fuera un factor independiente de mortalidad^{24,31}. Por tanto, es posible que la infección por *Acinetobacter* sea un marcador de aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad subyacente grave más que un predictor independiente de mortalidad¹.

La mortalidad atribuible a la infección podría estar relacionada con la extensa capacidad de *Acinetobacter* de presentar resistencia a los diferentes antimicrobianos, la adecuación o no del tratamiento empírico y la disponibilidad de opciones terapéuticas definitivas. Recientemente se ha evaluado el impacto clínico de la terapia empírica en pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter* multirresistente. Así, un estudio realizado en Corea demostró que la administración de un tratamiento empírico inadecuado en pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter* era un factor predictor independiente de mortalidad a los 30 días^{1,33}.

Sin embargo, otros estudios demostraron una pobre correlación entre mortalidad y tratamiento antibiótico empírico inadecuado. Esta disparidad de resultados podría explicarse por el pequeño número de pacientes incluidos en estos estudios y la consecuente falta de poder estadístico. En diferentes estudios se identifican como factores de un mal pronóstico los marcadores de gravedad de la enfermedad de base, una enfermedad subyacente últimamente fatal (según el índice de Winston) y la presencia de shock séptico en el momento de presentación de la infección¹⁷.

En nuestra experiencia, los factores pronósticos asociados 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. Asimismo la mortalidad de la serie fue significativamente mayor que la observada en el grupo de bacteriemias por *A. baumannii* sensible a carbapenem³⁴.

La infección por *Acinetobacter* se asocia a un incremento en la morbilidad y una prolongación de la estancia hospitalaria. Un estudio de cohortes retrospectivo demostró que los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter* presentaban una prolongación del tiempo de dependencia a la ventilación mecánica y de la estancia en UCI de 5 días, en comparación con pacientes críticamente enfermos pero sin bacteriemia por este microorganismo³⁵. La infección por *Acinetobacter* multirresistente ha demostrado prolongar de forma significativa la duración de la estancia en UCI (6 días) y la media de la estancia hospitalaria global (18 días)³¹ aunque otros estudios no han demostrado este hallazgo³⁶. Probablemente el impacto que pueda ejercer la infección por *A. baumannii* en la prolongación de las estancias hospitalarias depende del tipo de infección y del tipo de resistencia.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIONES POR *A. BAUMANNII* MULTIRRESISTENTE

La elección del tratamiento empírico y definitivo apropiado en infecciones causadas por ABMR es difícil, pero de gran importancia, como hemos demostrado en nuestra evaluación prospectiva, donde el tratamiento empírico y definitivo adecuado se asociaba estadísticamente con 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 en las infecciones causadas por *A. baumannii*, incluyendo imipenem, ha motivado la evaluación *in vitro* e *in vivo* de la actividad de diferentes antibióticos. Entre ellos destacan los siguientes:

- Inhibidores de las betalactamasas: particularmente el sulbactam, tienen actividad intrínseca frente a muchas especies de *Acinetobacter*. La presencia de un betalactámico, como la ampicilina, en combinación con el inhibidor de las β -lactamasas, no parece contribuir a la actividad o la sinergia. No se recomienda su uso en monoterapia en pacientes con infecciones graves. No obstante, Wood et al no encontraron diferencias entre el tratamiento con imipenem o sulbactam de una cohorte de 14 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica y aislamiento en secreciones respiratorias de *A. baumannii*³⁷.

- Tigeciclina: antibiótico del grupo de las gliciliclinas, tiene actividad bacteriostática frente a especies de *A. baumannii* multirresistente. Ya se han detectado sin embargo resistencias de alto nivel a este antibiótico en algunas cepas, determinadas por la suprarregulación de bombas de eflujo mediadas cromosómicamente^{1,38,39}.

- Aminoglucósidos: particularmente amikacina y tobramicina, son opciones terapéuticas para la infección por cepas de *A. baumannii* sensibles, pero dadas las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, normalmente se deben usar en combi-

nación con otros antimicrobianos (excepto en infecciones urinarias). No obstante, hay cepas de *A. baumannii* multirresistente que muestran sensibilidad intermedia a amikacina o tobramicina, en relación con enzimas modificadoras de aminoglucósidos o mecanismos de bombas de eflujo^{1,40}.

- Polimixinas: dadas las limitadas opciones terapéuticas en los últimos años, se han vuelto a utilizar la polimixina B o la polimixina E (colistina). La colistina produce alteraciones en la membrana celular bacteriana, incrementando la permeabilidad y conduciendo a la muerte celular; es bactericida frente a especies de *Acinetobacter*, y su efecto es concentración dependiente; sin embargo ya se han comunicado casos de cepas resistentes, posiblemente como resultado de alteraciones en la membrana celular externa o por mecanismos de bombas de eflujo. Diversos estudios observacionales han mostrado tasas de curación o mejoría tras el tratamiento con colistina del 57-77% en pacientes gravemente enfermos con diversas infecciones por *A. baumannii* multirresistente (incluyendo neumonía, bacteriemia, sepsis, infección intraabdominal e infección del SNC). Aunque faltan datos farmacocinéticos de alta calidad, se ha demostrado que la colistina tiene una pobre penetración en LCR y tejido pulmonar. En este sentido cobra especial interés la posibilidad de administración de este antibiótico vía intratecal o intraventricular, así como su uso en nebulización^{1,41}.

- Rifampicina: la mayor parte de la evidencia sobre su eficacia en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* se deriva de modelos experimentales. Diversos estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que rifampicina tiene el mayor poder bactericida dentro de los antibióticos testados y que en monoterapia es eficaz en el tratamiento de neumonía experimental causada por *A. baumannii* multi y panresistente en ratones inmunocompetentes^{1,42}.

- Sinergia y terapia combinada: la falta de ensayos clínicos controlados hace difícil evaluar el papel de la sinergia o la terapia combinada en el tratamiento de la infección por *A. baumannii* multirresistente. La mayoría de los datos disponibles proceden de series de casos, modelos animales o estudios *in vitro*. Diferentes estudios han demostrado resultados contradictorios para las mismas combinaciones de antibióticos. Montero et al estudiaron un modelo de neumonía por *A. baumannii* multirresistente en ratones y encontraron que las combinaciones de rifampicina con imipenem, tobramicina o colistina, tenían las mayores tasas de curación⁴³. Otro estudio clínico piloto, sin embargo, alertó sobre el uso de rifampicina e imipenem para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* resistente a carbapenemes, porque los investigadores observaron una alta tasa de fallos terapéuticos y documentaron la aparición de resistencia a la rifampicina en una 70% de los pacientes tratados con este régimen⁴⁴. En un estudio realizado en cerdos, la combinación de imipenem y amikacina resultó peor que el imipenem en monoterapia para el tratamiento de las neumonías causadas por *Acinetobacter* resistente a imipenem, a pesar de la sinergia demostrada *in vitro* para estos dos agentes⁴⁵. La utilidad clínica de la sinergia *in vitro* sigue siendo, por tanto, dudosa. La mayoría de los resultados para la terapia combinada son comparables a las tasas de curación correspon-

dientes a las terapias con colistina parenteral en monoterapia, y la gran variabilidad de los demás agentes que podemos usar limita la capacidad de extraer conclusiones respecto a la terapia combinada¹. No obstante, en nuestro estudio, el uso de combinaciones de tigeciclina o colistina + rifampicina ± tobramicina o amikacina, la encontramos asociada significativamente con mayor porcentaje de curaciones que el grupo de tratamiento con monoterapia, en las infecciones graves bacteriémicas y no bacteriémicas evaluadas³⁴.

El hecho además de que los patrones de resistencia varíen de forma significativa de unos países a otros e incluso entre hospitales habla de la necesidad de estudiar los perfiles de resistencia en nuestro entorno. En el estudio de Picazo et al (VIRA 2006) se constató la multirresistencia de *A. baumannii*, así como el porcentaje de resistencia cada vez mayor a imipenem (47.8% frente al 34,5% de resistencia a carbapenemes en el estudio de A,sensio et al⁴⁶). Más del 90% de estas cepas eran además resistentes a piperacilina-tazobactam, gentamicina y ciprofloxacino; entre el 75% y el 84% de las mismas son resistentes a trimetoprima-sulfametoxazol, tobramicina y cefotaxima y alrededor del 50% presenta resistencia a tetraciclina, amikacina, sulbactam y ceftazidima. El antibiótico más activo frente a las cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem fue cefepima, con una prevalencia de sensibilidad del 22,7%⁴⁷.

En nuestro estudio, todas las cepas implicadas eran resistentes a carbapenemes, cefalosporinas, aztreonam, piperacilina-tazobactam y fluorquinolonas. El aminoglucósido con mayor porcentaje de sensibilidad (79,21%) fue amikacina, seguido de tobramicina (59,4%) y gentamicina (30,69%). En cuanto a sulbactam, eran sensibles el 35,64% de los aislamientos y el 64,35% tenían una sensibilidad intermedia o eran resistentes. Todos los aislamientos fueron sensibles a colistina, mientras que sólo el 87,13% de los testados eran sensibles a la tigeciclina. Del total de cepas, el 15,8% eran sensibles solamente a colistina y tigeciclina y resistentes al resto de antibióticos (una de ellas con sensibilidad intermedia a tigeciclina)³⁴.

Por otra parte, e independientemente del tratamiento antibiótico, es importante identificar la fuente de contagio o el reservorio de la infección para el control de los brotes. En determinadas circunstancias, se han llevado medidas tales como el cierre de unidades de hospitalización, pero lo que parece obligatorio en todos los casos es la instauración de medidas de aislamiento estricto (de contacto y/o respiratorio), higiene estricta de manos, descontaminación ambiental, altas precoces de pacientes colonizados, control del uso de antibióticos e identificación precoz de nuevos casos²⁴.

¿QUE HACER?

A. baumannii multirresistente puede aparecer en forma de colonización o infección por brotes y/o relacionarse con una situación de endemidad.

Ante la falta de estudios más amplios y definitivos, los pacientes con aislamientos de *A. baumannii* deberían ser tratados por tanto, de acuerdo a la localización de la infección y al patrón

de resistencia propio de cada entorno, atendiendo a las bases para optimizar el uso racional del tratamiento antibiótico.

En este sentido, nos tendremos que preguntar ¿cuándo sospecharemos la presencia de infección por *A. baumannii* multirresistente y cómo seleccionamos el tratamiento empírico inicial?

Los factores de riesgo fundamentales son la presencia de enfermedad de base crónica o grave y la gravedad clínica inicial mala o crítica (según el índice de Winston) en un paciente con antecedentes de cirugía e instrumentación previa, estancia previa en UCI o Reanimación, traqueostomía, infecciones previas y uso previo de antibióticos de amplio espectro (fundamentalmente imipenem, meropenem o piperacilina-tazobactam en las últimas 6 semanas) en centros hospitalarios con situación de endemia por *A. baumannii* multirresistente o en el contexto de brotes epidémicos.

La base microbiológica de mayor interés es el conocimiento de la sensibilidad propia de cada centro de *A. baumannii* multirresistente frente a los diferentes antimicrobianos. Desde el punto de vista farmacológico, lo más importante es que se deben alcanzar, sobre todo en los casos de alta gravedad, altas concentraciones plasmáticas y titulares de los diferentes antibióticos (adecuación farmacocinética y farmacodinámica).

En cuanto a las bases terapéuticas, consideramos que tienen que ajustarse a protocolos consensuados, según los denominados escalones terapéuticos, considerando siempre el pronóstico de la enfermedad de base, la gravedad clínica inicial, los antecedentes de infecciones previas, el uso previo de antibióticos y el patrón de sensibilidad de las cepas propias de cada centro⁴⁸. Así, en nuestro hospital el protocolo empírico inicial recomienda el tratamiento combinado con tigeciclina y/o colistina más rifampicina y/o amikacina en espera de tener resultados microbiológicos⁴⁹. En nuestra experiencia, la necesidad de utilizar combinaciones reside, además de en la multirresistencia de *Acinetobacter*, en que en cerca de la mitad de los casos, la infección es polimicrobiana y suele implicar BGN como *P. aeruginosa*³⁴.

Asimismo requieren de forma sistemática su aislamiento, exigiendo el cumplimiento adecuado de medidas de barrera para evitar su propagación por el hospital, así como estudiar las fuentes de origen con un estudio pormenorizado de superficies, áreas y pacientes de la misma localización⁵⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance and Treatment Options. Clin Infect Dis 2008; 46:1254-63.
2. Richet HM, Mohammed J, McDonald LC, Jarvis WR. INSPEAR. Building communication networks: international network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 2001; 7: 319-322.
3. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 826-836.
4. Kluytmans-Vandenberg MFQ, Kluytmans JAJW, Voss A. Dutch guideline for preventing nosocomial transmission of highly resis-

- tant microorganisms (HRMO). *Infection* 2005; 5/6:309-313.
5. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 538-82.
 6. Huys G, Cnockaert M, Vaneechoutte M, Woodford N, Nemeč A, Dijkshoorn L, et al. Distribution of tetracycline resistance genes in genotypically related and unrelated multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains from different European hospitals. *Res Microbiol* 2005; 156: 348-355.
 7. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S43-8.
 8. Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis A. The diversity of definitions of multidrug-resistant (PDR) *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006; 55: 1619-1629.
 9. Seifert H, Strate A, Schulze A, Pulverer G. Bacteremia due to *Acinetobacter* species other than *Acinetobacter baumannii*. *Infection* 1994; 22: 379-385.
 10. Tjernberg I, Ursing J. Clinical strains of *Acinetobacter* classified by DNA-DNA hybridization. *APMIS* 1989; 97: 595-605.
 11. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2819-2825.
 12. Berlau J, Aucken H, Malnick H, Pitt T. Distribution of *Acinetobacter* species on skin of healthy humans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999; 18: 79-183.
 13. Dijkshoorn L, van Aken E, Shunburne L, van der Reijden TJ, Bernards AT, Nemeč A et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp in faecal samples from non-hospitalised individuals. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 329-332.
 14. Chu YW, Leung CM, Houang ET, Ng KC, Leung CB, Leung HY et al. Skin carriage of *Acinetobacter* s in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2962-2967.
 15. Boerlin P, Eugster S, Gaschen F, Straub R, Schawalder P.. Transmission of opportunistic pathogens in a veterinary teaching hospital. *Vet Microbiol* 2001; 82: 347-359.
 16. Van den Broek PJ, Arends J, Bernards AT, De Brauwier E, Mascini EM, van der Reijden TJ et al. Epidemiology of multiple *Acinetobacter* outbreaks in the Netherlands during the period 1999-2001. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 837-843.
 17. Dijkshoorn L, Nemeč A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 939-951.
 18. Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P, Janssen P, Kaufmann ME, Garaizar J et al. Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1519-1525.
 19. Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE, Gallagher G, Riedel S, Diekema DJ et al. Antimicrobial resistance among gram negative bacilli as causes of infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3352-9.
 20. Rice LB. Challenges in indentifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43(Suppl 2):100-5.
 21. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (Suppl 2):49-56.
 22. Pérez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3471-84.
 23. Thomson JM, Bonomo RA. The threat of antibiotic resistance in gram-negative pathogenic bacteria: beta-lactams in peril!. *Curr Opin Microbiol* 2005; 8:518-24.
 24. Fournier PE, Richet H. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 692-9.
 25. Munoz-Price LS, Weisntein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 1271-81.
 26. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 2007; 65: 204-211.
 27. Lee S, Kim NJ, Choi S, Kim TH, Chung JW, Choo EJ, Kwak YG et al. Risk factors for adquisition of Imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 224-228.
 28. Young LS, Sabel AL, Price CS. Epidemiologic, clinical and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1247-1254.
 29. Olut A, Erkek E. Early prothetic valve endocarditis due to *Acinetobacter baumannii*: a case report and brief review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 919-21.
 30. Sebeny PJ, Riddle MS, Petersen K. *Acinetobacter baumannii* skin and soft tissue infection associated with war trauma. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 444-9.
 31. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 97-103.
 32. Falagas ME, Kopterides P, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infection among critically ill patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 389-90.
 33. Kwon KT, Oh WS, Song JH et al. Impact of Imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 525-30.
 34. Hernández Torres A. *Acinetobacter baumannii* multirresistente en un hospital universitario: Epidemiología, Factores Predictivos de Infección, Factores pronóstico e Influencia del Tratamiento Antibiótico en su evolución. Estudio Prospectivo 2007-08. Tesis doctoral. Universidad de Murcia 2009. Pendiente de próxima lectura.
 35. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteraemia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med* 2003; 29: 471-5.
 36. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Díaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients : a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003; 31: 2478-82.
 37. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and Imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1425-30.

38. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used?. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:611-614.
39. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 567-70.
40. Murray CK, Hospenthal DR. Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 502-506.
41. Shirawi NA, Memish ZA, Cherfan A, Shimemeri AA. Post-neurosurgical meningitis due to multidrug resistant *Acinetobacter* treated with intratecal colistina: case report and review of the literature. *J Chemoth* 2006; 18:554-558.
42. Vila J, Pachón J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections. *Expert Opin, Pharmacother* 2008; 9:587-599.
43. Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 1085-91.
44. Saballs M, Pujol M, Tubau F, Peña C, Montero A, Domínguez MA et al. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 697-700.
45. Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, García-Curiel A, Pachón-Ibáñez ME, Ibáñez-Martínez J, Jiménez-Mejías ME et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the in-vivo efficacy of Imipenem alone or in combination with amikacina for the treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 319-325.
46. Asensio A, Cantón R, Vaqué J, Calbo-Torrecillas F, Herruzo R, Arribas JL et al. EPINE. Prevalencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas en España (1999-2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(4):199-204.
47. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F; Grupo VIRA. Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006 Dec; 24 (10): 617-28.
48. Gómez Gómez J, Baños V. Bases para optimizar la política de antibióticos en la clínica práctica. En: Gómez J, Gobernado M, editores. *Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos*. Madrid: Ergón Ed. 3ª edición, 2008: 519-528.
49. Gómez J, Gobernado J. Tratamiento etiológico de los grandes síndromes infecciosos. En: Gómez J, Gobernado M, editores. *Enfoque clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos*. Madrid: Ergón Ed. 3ª edición, 2008: 553-583.
50. Henderson DK, Fishman N. Prevención and control of hospital-acquired infections. In: Goldman L, Ausiello D, editores. *Cecil-Medicine*. Philadelphia: Saunders-Elsevier Co. 23th Edición, 2008: 2124-2132.