

Acinetobacter baumannii: un patógeno nosocomial de difícil control

José Miguel Cisneros y Jerónimo Pachón

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Desde que en 1986 se estableciera la nueva taxonomía del género *Acinetobacter*, *A. baumannii* se ha convertido en un formidable patógeno nosocomial, de difícil control y tratamiento^{1,2}. En poco tiempo *A. baumannii* ha alcanzado una amplia distribución por los países desarrollados. Según datos del estudio GEIH-Ab 2001, realizado por el Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), en 28 hospitales de nuestro país en noviembre del año 2000, *A. baumannii* se aisló en el 89% de éstos, con una prevalencia de período de 1,19 casos de colonización/infección por cada 1.000 estancias. La situación es desigual entre los centros con tasas de prevalencia desde 0 hasta 1,27 por 1.000 estancias³. Las razones de estas diferencias no se conocen y serían sin duda un aspecto interesante de analizar.

En este número de la revista, Rodríguez-Baño et al⁴ presentan los resultados de una larga serie de bacteriemias por esta bacteria en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla entre 1995-1998, que ilustra algunos de los aspectos más interesantes de las infecciones por *A. baumannii* y sirve de motivo para la reflexión sobre ellas.

El éxito de *A. baumannii* en la infección nosocomial se debe por un lado a la extraordinaria rapidez y capacidad que presenta para desarrollar resistencias a los antimicrobianos y, por otro, a su resistencia en el medioambiente inanimado². La epidemiología de esta bacteria es bien conocida: el paciente colonizado/infectado es el reservorio principal, las manos del personal sanitario son el mecanismo de transmisión más importante, y el entorno inanimado actúa como reservorio intermedio entre las manos y los pacientes. De esta manera, *A. baumannii* ocasiona brotes epidémicos y casos aislados de colonización/infección⁵. El paso de la colonización a la infección se produce cuando en el paciente colonizado, *A. baumannii* aprovecha "la puerta" que abren los procedimientos invasores habituales (catéteres intravenosos, tubos orotraqueales, heridas quirúrgicas, sondas urinarias, etc.) en la barrera cutaneomucosa para ocasionar la infección. La ausencia o la ineficacia de los sistemas de vigilancia de la infección nosocomial impide el reconocimiento de los brotes iniciales, permite la

diseminación de *A. baumannii* a otros pacientes y una extensa colonización ambiental, conformando de esta manera una situación endémica. Característicamente, y a diferencia de los brotes, las endemias por *A. baumannii* son policlonales. Así, en un análisis de 67 casos consecutivos de bacteriemia mediante REP-PCR (digestión del ADN cromosómico con enzimas de baja frecuencia de corte) se comprobó que estaban causados por seis genotipos diferentes de *A. baumannii*, cinco distribuidos a lo largo del período de estudio y el restante en forma epidémica durante los primeros 6 meses⁶.

Existen numerosos ejemplos de cómo las medidas de control consiguen la erradicación de *A. baumannii* en los brotes epidémicos, pero ninguno en casos de endemia^{7,8}. A pesar de ello la aplicación de las medidas de control es obligada, porque aunque no erradiquen *A. baumannii*, sí consiguen reducir las tasas de colonización/infección. Así, Rodríguez-Baño et al⁴, en una situación de endemia de varios años de evolución, reducen en 5 veces la incidencia de bacteriemia. *A. baumannii* es un excelente test para la evaluación de la calidad técnica y profesional de los equipos de vigilancia y control de la infección nosocomial en los hospitales modernos. Erradicarlo supone un gran trabajo de coordinación y tenacidad en el que de una u otra forma está implicado todo el centro. El control pasa por realizar bien: a) la identificación precoz de los pacientes colonizados/infectados por *A. baumannii*; b) el aislamiento de contacto de éstos, probablemente durante todo el período de ingreso; c) la limpieza ambiental, y d) el consumo de antimicrobianos. Junto a estas medidas tradicionales, deben incorporarse los avances necesarios para el control de la infección nosocomial en general y de *A. baumannii* en particular, destacando las técnicas de biología molecular, imprescindibles para el análisis epidemiológico, y las soluciones alcohólicas que mejoran la tradicionalmente mala adherencia del personal sanitario a la higiene de manos⁹, el método más importante para el control de la infección nosocomial.

Todo el hospital es importante en la lucha contra las infecciones nosocomiales por *A. baumannii*, pero la unidad de cuidados intensivos (UCI) es el lugar clave. La incidencia de bacteriemia por esta bacteria en la UCI es hasta 84 veces superior a la del resto del hospital¹⁰. Y es que en la UCI confluyen como en ningún otro sitio los factores de riesgo para *A. baumannii*: la UCI tiene la mayor densidad de pacientes y de personal sanitario del hospital, en ella se realizan el mayor número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores por paciente y, finalmente, en la UCI se produce la mayor presión con antimicrobianos por metro cuadrado de superficie del hospital.

Correspondencia: Dr. J.M. Cisneros.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: cisnerosjm@telefonica.net

Manuscrito recibido el 24-02-2003; aceptado el 24-02-2003.

La transmisión entre hospitales de *A. baumannii* es una realidad¹¹. En España esta adquisición importada de *A. baumannii* ocasiona al menos el 3% de los casos, según los datos del estudio GEIH-Ab 2001³. Este factor de riesgo de adquisición de *A. baumannii* debe ser tenido en cuenta por los sistemas de vigilancia de la infección nosocomial de cada centro, tanto para el control de los ingresos como para la correcta identificación de los traslados y de las altas.

Las bacteriemias representan sólo al 4% de las muestras clínicas positivas para *A. baumannii*, muy por detrás de las muestras respiratorias (40%), los urocultivos (25%) y los exudados de la herida quirúrgica (22%), pero son importantes por su elevada morbimortalidad^{4,10,12}. El control de las bacteriemias por *A. baumannii* requiere el control de la colonización por esta bacteria de los pacientes y del ambiente hospitalario. Sin colonización previa del paciente no hay bacteriemia. Dos argumentos apoyan esta afirmación; el primero, la ausencia de bacteriemia comunitaria por *A. baumannii*, y el segundo la confirmación de que la colonización previa es un factor de riesgo de bacteriemia¹³. Otros factores de riesgo específicos para la bacteriemia por *A. baumannii* comparada con bacteriemias por otros bacilos gramnegativos son la inmunodepresión, el uso de antimicrobianos de amplio espectro y en particular quinolonas y cefalosporinas de segunda y de tercera generación, la estancia en UCI, la ventilación mecánica, el mayor índice de procedimientos invasores y la ausencia de foco urinario^{4,13,14}. Estos factores de riesgo, siempre útiles para dirigir las medidas de prevención, deben servir también para mejorar la sospecha diagnóstica y así la calidad del tratamiento empírico que en los pacientes con bacteriemia por *A. baumannii* es inapropiado en el 30-57% de los casos^{4,10}.

Los aspectos clínicos de la bacteriemia por *A. baumannii* son menos conocidos que los epidemiológicos. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y con frecuencia es polimicrobiana. El origen más común de la bacteriemia por *A. baumannii* es el tracto respiratorio, la herida quirúrgica y el catéter intravascular, pero hasta en el 44% de los episodios, el origen de la bacteriemia es desconocido^{4,10}. De interés es la reciente demostración de que los criterios clínicos y microbiológicos que se utilizan para el diagnóstico de la bacteriemia por *A. baumannii* son imprecisos, pues equivocan el diagnóstico en el 29% de los casos, como se comprueba al comparar los aislados de sangre y de la fuente probable de la bacteriemia con REP-PCR⁶.

A. baumannii desarrolla multirresistencia a los antimicrobianos de forma extremadamente rápida, y mediante variados mecanismos^{15,16}. Por ello, la descripción de la resistencia a imipenem, el antimicrobiano más activo frente a *A. baumannii*, es cada vez más frecuente^{7,8,11,17}. La epidemiología de la resistencia a imipenem de *A. baumannii* se ha analizado en España en el estudio del GEIH-Ab 2001 destacando: la elevada concentración mínima inhibitoria (CIM₉₀) a imipenem (128 mg/l), la inesperada variabilidad genética de los 88 aislados resistentes a imipenem, pues se identificaron 27 clones diferentes por electroforesis en geles de campos pulsantes (PFGE) y, finalmente, su amplia distribución por la geografía española, aislándose cepas resistentes a

imipenem en el 44% de los centros participantes¹⁸. En esta escalada de resistencias, en 1993 ya se comunicaron cinco aislamientos sensibles sólo a colistina y en 1998, en Taiwán, la primera cepa resistente a todos los antimicrobianos comercialmente disponibles¹⁹. Estos datos son muy preocupantes porque las posibilidades terapéuticas actuales se reducen hasta casi desaparecer. No obstante, esta situación no es universal. Así, en un estudio realizado en 49 centros norteamericanos, los 111 aislados de *A. baumannii* eran sensibles a imipenem y la CIM₉₀ de 1 mg/l²⁰. Como es lógico, el principal factor de riesgo de *A. baumannii* imipenem resistente es el incremento del consumo de antimicrobianos y especialmente de carbapenemas¹⁹.

Las infecciones por *A. baumannii* ocasionan una importante morbilidad y mortalidad en los pacientes ingresados en nuestros hospitales²¹. La bacteriemia produce shock séptico en el 25-30% de los casos y tiene una mortalidad relacionada del 25 al 34%. Entre los factores de mal pronóstico: la gravedad del paciente, el shock séptico, la coagulación intravascular diseminada (CID) y el tratamiento inapropiado, este último es el más influenciable^{4,10}. Pero las posibilidades de mejora del tratamiento empírico se reducen de forma paralela al incremento de la resistencia de *A. baumannii*.

El tratamiento de elección de la bacteriemia por *A. baumannii* no está definido porque no hay estudios comparativos. Con la experiencia clínica acumulada pueden realizarse las siguientes recomendaciones²². En los casos de bacteriemia por *A. baumannii* no multirresistente, la monoterapia con un betalactámico activo alcanza una tasa de curaciones superior al 80%. La eficacia clínica de la combinación con aminoglucósidos, habitual en el tratamiento de otros bacilos gramnegativos no fermentadores, no se conoce. En un modelo de neumonía experimental por *A. baumannii*, el tratamiento con imipenem más amikacina no tuvo mejores resultados que la monoterapia con imipenem²³. La actividad intrínseca de sulbactam frente a *A. baumannii* es quizá la única sorpresa positiva en esta historia continuada de resistencias. La experiencia clínica con sulbactam en el tratamiento de las infecciones por *A. baumannii*, que incluye neumonías, bacteriemias, meningitis y otras infecciones menores^{10,24-26}, permite recomendarlo como tratamiento de elección en los casos sensibles a dosis de 1 g por vía intravenosa cada 6 a 8 h. Desafortunadamente en los casos panresistentes, la colistina es la única opción terapéutica. La experiencia clínica con colistina es escasa y los resultados son claramente inferiores a los conseguidos por los antimicrobianos previamente citados²⁷. Por ello, se necesitan nuevos antimicrobianos o combinaciones sinérgicas para el tratamiento de las infecciones por estas cepas de *A. baumannii* panresistente que en algún centro representan el 6,5% de los aislados de esta bacteria¹⁹.

La endemia de infecciones nosocomiales por *A. baumannii* requiere con urgencia por la seguridad de los pacientes ingresados en los hospitales:

1. La existencia de equipos multidisciplinares de vigilancia y control de la infección nosocomial activos y eficaces que mitiguen las situaciones endémicas y eviten

que aparezcan en los centros que hasta ahora no han sido afectados.

2. La necesidad inaplazable de una política de antimicrobianos local y nacional que frene la escalada de resistencias.

3. La realización de estudios de investigación clínica y experimental con nuevos antimicrobianos y combinaciones de éstos que mejoren el tratamiento de los pacientes actualmente infectados con cepas panresistentes.

Bibliografía

1. Bouvet PJM, Grimont PAD. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov., *Acinetobacter junii* sp. nov., and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. Int J Syst Bacteriol 1986;36:228-40.
2. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996;9:148-65.
3. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Vila J, Pascual A, Martínez-Martínez L, Bou G, et al. Proyecto GEIH-Ab 2001: estudio multicéntrico de la epidemiología de *Acinetobacter baumannii*. × Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sevilla 17-20 de Marzo 2002. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(Supl 1):119.
4. Rodríguez-Baño J, Pascual A, Gálvez J, Muniaín MA, Ríos MJ, Martínez-Martínez L, et al. Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. Enf Infecc Microbiol Clin 2003;23:242-47.
5. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: Microbiological and clinical epidemiology. Ann Intern Med 1998;129:182-9.
6. Martín-Lozano D, Cisneros JM, Becerril B, Cuberos L, Prados MT, Ortiz-Leyba C, et al. Comparison of a repetitive extragenic palindromic sequence-based PCR method and clinical and microbiological methods for determining strain sources in cases of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. J Clin Microbiol 2002;40:4571-5.
7. Das I, Lambert P, Hill D, Noy M, Bion J, Elliot T. Carbapenem-resistant *Acinetobacter* and role of curtains in an outbreak in intensive care units. J Hosp Infect 2002;50:110-4.
8. Fierobe L, Lucet JC, Décré D, Muller-Serieys C, Deleuze A, Joly-Guillou ML, et al. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22:35-40.
9. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Lancet 2000;356:1307-12.
10. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, García-Garmendía JL, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical and prognostic features. Clin Infect Dis 1996;22:1026-32.
11. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin Infect Dis 2000;31:101-6.
12. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Martínez-Martínez L, Vila J, Bou G, et al. Proyecto GEIH-Ab 2001: características clínicas de la colonización/infección por *A. baumannii* en hospitales españoles. × Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sevilla 17-20 de Marzo 2002. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(Supl 1):120.
13. Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H. Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study of adult burn patients. Clin Infect Dis 1999;28:59-66.
14. García-Garmendía JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Barrero-Almodovar AE, et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: A cohort study. Clin Infect Dis 2001;33:939-46.
15. Vila J, Navia MM, Ruiz J, Casals C. Cloning and nucleotide sequence analysis of a gene encoding an OXA-derived β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:2757-9.
16. Navia MM, Ruiz J, Vila J. Characterization of an integron carrying a new class D β -lactamase (OXA-37) in *Acinetobacter baumannii*. Microb Drug Resist 2002;8:261-5.
17. Corbella X, Montero A, Pujol M, Domínguez MA, Ayats J, Argerich MJ, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol 2000;38:4086-95.
18. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Vila J, Pascual A, Martínez-Martínez L, Bou G, et al. Risk Factors for Nosocomial Acquisition of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, USA, September 27-30, 2002. Abstract K-1945.
19. Hsueh PR, Teng LJ, Chen AY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. Emerg Infect Dis 2002;8:827-32.
20. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel R, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States Hospitals: Clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. Clin Infect Dis 2000;31:690-7.
21. García-Garmendía JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez J, Monterrubio Villar J, Gili-Miner M. Mortality and the increase in length of stay attributable to the acquisition of *Acinetobacter* in critically ill patients. Crit Care Med 1999;27:1794-9.
22. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical features and treatment. Clin Microbiol Infect 2002;8:687-93.
23. Rodríguez-Hernández MJ, Pachón J, Pichardo C, Cuberos L, Ibáñez-Martínez J, García-Curiel A, et al. Imipenem, doxycycline and amikacin in monotherapy and in combination in *Acinetobacter baumannii* experimental pneumonia. J Antimicrob Chemother 2000;45:493-501.
24. Jiménez-Mejías ME, Pachón J, Becerril B, Palomino-Nicás J, Rodríguez-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin-sulbactam. Clin Infect Dis 1997;24:932-5.
25. Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, Vuelta M, Tubau F, Sora M, et al. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1998;42:793-802.
26. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher B. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. Clin Infect Dis 2002;34:1425-30.
27. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Mariño IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1999;28:1008-11.