

INFORME BREVE

Epidemiología molecular de aislados de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenems en Argentina



Carlos H. Rodríguez^{a,*}, Marcela Nastro^a, Silvia A. Flores^b, Mónica Rodríguez^c, Mariela Spinozzi^d, Geni Bruni^e, Ana L. López^f, Viviana David^g, María S. Aiassa^h, Isabel A. Marquésⁱ, Osvaldo R. Navarro^j, Laura Paniccia^k, Angela Famiglietti^a y Grupo colaborativo *Acinetobacter* Argentina[◇]

^a Laboratorio de Bacteriología, Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, INFIBIOC, UBA, Buenos Aires, Argentina

^b Hospital Eva Perón, San Miguel de Tucumán

^c Hospital Independencia, Santiago del Estero

^d Clínica Argentina, General Pico La Pampa

^e Hospital del Carmen Mendoza

^f Centro de Salud pública «Dr. Abraham Lejtman», Catamarca

^g Hospital Interzonal San Juan Bautista Catamarca

^h Hospital Córdoba, Córdoba

ⁱ Hospital «Dr. Julio C. Perrando», Resistencia-Chaco

^j Hospital Público Descentralizado «Dr. Guillermo Rawson», San Juan

^k Hospital Municipal de Agudos «Dr. Leónidas Lucero», Bahía Blanca, Buenos Aires

Recibido el 8 de junio de 2017; aceptado el 15 de diciembre de 2017

Disponible en Internet el 12 de diciembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Acinetobacter baumannii;
CC1;
CC25;
Resistencia a
carbapenems

Resumen Se estudiaron 100 aislados consecutivos y no epidemiológicamente relacionados de *Acinetobacter baumannii* resistentes a los carbapenems, recuperados entre enero y agosto de 2016 de muestras clínicas en 11 hospitales de 10 provincias de la Argentina, ubicadas en distintas regiones del país. Los genes que codifican las carbapenemasas de Ambler clase D y clase B se investigaron mediante la técnica de PCR utilizando cebadores específicos. Todos los aislados se agruparon mediante las técnicas de *3-locus sequence typing* y la secuenciación del gen *bla*_{OXA-51-like}. El gen *bla*_{OXA-23} se recuperó en todos los aislados estudiados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.hernanrodriguez@hotmail.com (C. H. Rodríguez).

◇ En el [anexo](#) se incluyen los miembros del Grupo colaborativo *Acinetobacter* Argentina.

KEYWORDS

Acinetobacter baumannii;
CC1;
CC25;
Carbapenem-resistance

La población de *A. baumannii* resistente a carbapenems en Argentina estuvo asociada, principalmente, con ST1 (45%), ST25 (34%) y ST79 (15%). ST25 se recuperó en todas las regiones estudiadas y no se detectó CC2.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Molecular epidemiology of carbapenem-resistant isolates of *Acinetobacter baumannii* in Argentina

Abstract One hundred sequential, epidemiologically unrelated carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from 11 hospitals in 10 Argentine provinces were collected between January and August 2016. Genes coding for Ambler class D and B carbapenemases were investigated by PCR using specific primers. All isolates were typed using the 3-locus sequence typing and *bla*_{OXA-51}-like sequence-based typing techniques. The *bla*_{OXA-23} gene was recovered in all isolates studied. The population of carbapenem-resistant *A. baumannii* in Argentina was principally associated with ST1 (45%), ST25 (34%) and ST79 (15%). ST25 was recovered in all the regions studied and CC2 was not detected.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las infecciones nosocomiales causadas por *Acinetobacter baumannii* se incrementaron en los últimos años. En forma paralela, aumentó la resistencia a diferentes antimicrobianos, incluidos los carbapenems. A pesar de que la diseminación de los aislados de *A. baumannii* resistentes a los carbapenems (Ab-RC) es un problema emergente global, los clones y carbapenemasas descritos no son numerosos^{4,8}. En Argentina, la mayoría de los estudios sobre la epidemiología molecular de Ab-RC fueron realizados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y en las provincias de Buenos Aires y Santa Fe¹².

El objetivo de este estudio fue determinar la epidemiología molecular y los mecanismos de resistencia a los carbapenems en aislados de Ab-RC recuperados en 10 provincias de nuestro país en el primer semestre de 2016.

Se estudiaron 100 aislados de Ab-RC recuperados de materiales clínicos de pacientes atendidos en 11 centros asistenciales ubicados en diferentes regiones de nuestros país, a saber: CABA (Hospital de Clínicas «José de San Martín»); provincia de Buenos Aires (Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca); provincia de Catamarca (Hospital Interzonal San Juan Bautista y Laboratorio Central de Salud pública «Dr. Abraham Lejtman», Catamarca); provincia de Chaco («Dr. Julio c. Perrando», Resistencia); provincia de Córdoba (Hospital Córdoba, Córdoba); provincia de La Pampa (Clínica Argentina-General Pico); provincia de Mendoza (Hospital del Carmen, Mendoza); provincia de San Juan (Hospital Público Descentralizado «Dr. Guillermo Rawson», San Juan); provincia de Santiago del Estero (Hospital Independencia, Santiago del Estero) y provincia de Tucumán (Hospital Eva Perón, Tucumán). Las provincias de Tucumán, Santiago del Estero y Catamarca se agruparon en la región noroeste; Mendoza y San Juan en Cuyo; La Pampa, Córdoba y Buenos Aires en la

región Pampeana, mientras que CABA y Chaco en las regiones metropolitana y noreste, respectivamente.

Los aislados se identificaron en el Hospital de Clínicas «José de San Martín» mediante pruebas bioquímicas estándar, la genomoespecie se confirmó mediante el empleo de espectrometría de masas con un equipo MALDI-TOF MS (BrukerDaltonics, Bremen, Alemania) y la detección de *bla*_{OXA-51}¹. Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas de imipenem y meropenem mediante el método de dilución en agar. Las interpretaciones se hicieron de acuerdo con las recomendaciones generales del *Clinical and Laboratory Standards Institute*². Los genes que codifican las carbapenemasas de clases B (*bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{SPM}) y D (*bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{OXA-40-like}, *bla*_{OXA-51} y *bla*_{OXA-143}) de Ambler se investigaron mediante PCR usando cebadores específicos, seguido de secuenciación^{3,9}. Todos los aislados se agruparon mediante la técnica 3-locus sequence typing (3-LST) y la secuenciación de *bla*_{OXA-51}(SBT)^{10,13}.

Los resultados de SBT o 3-LST se consideraron válidos si los perfiles obtenidos fueron previamente asignados a un complejo clonal (CC) o secuenciotipo (ST) mediante *multilocus sequence typing*; de lo contrario, se consideraron como indeterminados^{4,10,13}.

Las concentraciones inhibitorias mínimas de imipenem y meropenem fueron en todos los aislados superiores a 4 µg/ml. Los genes *bla*_{OXA-51} y *bla*_{OXA-23} se detectaron en todos los aislados. Por el contrario, *bla*_{OXA-143}, *bla*_{OXA-72} y MBL no fueron detectados. El ST1 fue el secuenciotipo más frecuente; sin embargo, el ST25 fue el único que se encontró en todas las regiones, pero solo fue mayoritario en la región noroeste. El ST79 se detectó fundamentalmente en la región noreste. Seis aislados no pudieron identificarse a nivel de ST (tabla 1).

Tabla 1 Distribución de los clones de *Acinetobacter baumannii* resistentes a los carbapenemes identificados en este estudio

Región	Número de aislamientos			
	ST1	ST25	ST79	ID*
Noroeste	7	14		
Noreste		2	12	
Cuyo	15	5		3
Pampeana	15	5		
Metropolitana	8	8	3	3
Total nacional (n=%)	(45)	(34)	(15)	(6)

* : indeterminados.

De manera coincidente con lo que informan estudios previos tanto nacionales como internacionales, en nuestro trabajo se observó claramente el predominio de la carbapenemasa OXA-23. También se confirmó, ahora a nivel nacional, el total desplazamiento de OXA-58, previamente observada en la región metropolitana¹². A diferencia de lo publicado en varios países de Sudamérica (Ecuador, Colombia y Brasil), no se determinó la presencia de OXA-72. En los mencionados países, dicha carbapenemasa no solo es detectada en forma esporádica, sino también en brotes epidémicos^{6,11,14}. Tampoco se determinó la presencia de OXA-143, la cual es endémica en algunos centros asistenciales del sur de Brasil^{5,14}. A diferencia de otros reportes nacionales, en *A. baumannii* y en otras genoespecies, no encontramos ningún aislado productor de NDM⁷.

En estudios previos realizados en Argentina y en otros países de la región, se determinó un predominio de los clones CC113/CC79, CC104/CC15 y CC109/CC1 y un aumento de CC110/ST25 en los últimos años^{6,11,12,14}. En este trabajo observamos que los ST1 (CC109/CC1), ST25 (CC110/ST25) y ST79 (CC113/CC79) representaron el 94% de los aislados. Si bien el ST1 se recuperó en mayor proporción (45%), solo el ST25 se aisló en las cinco regiones que comprendió este estudio, dato coincidente con la diseminación observada en algunos países de la región¹¹. Cabe destacar que el ST79, con importante presencia en estudios anteriores, solo se recuperó en la región metropolitana y la del noreste¹² (tabla 1).

En este estudio, se puede observar que a pesar de las amplias distancias que separan a las regiones estudiadas, no hay grandes diferencias en la epidemiología molecular (carbapenemasas y clones predominantes) en la población de *A. baumannii* resistente a los carbapenems.

Financiación

Este trabajo ha sido realizado con el subsidio de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires (UBACYT 20020130100167BA) de Ángela Famiglietti.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo

Grupo *Acinetobacter*: Carlos Vay^a, Beatriz Yolanda Pondal^b, Carlos Fabián Bilavcik^b, Mónica Graciela Duradal^b, Enrique Gabriel Olivera^c, Nadya Bastias^e, Cecilia Pandolfo^e, Alicia Garutti^h, Jimena Minoli^h, Susana Mosconi^h, Mariana Carol Reyⁱ, Eleonora María del Valle Bavastro^j, Marisa Myriam López^j, Patricia Ranea^j, Cintia Verónica Amalric^j, Alicia Carrica^k, Dina Pedersen^k, Celeste Martínez^k.

Bibliografía

- Álvarez-Buylla A, Culebras E, Picazo JJ. Identification of *Acinetobacter* species: is Bruker biotyper MALDI-TOF mass spectrometry a good alternative to molecular techniques? *Infect Genet Evol.* 2012;12:345–9.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 26nd Informational Supplement. Wayne, PA: EE.UU; 2016. M100- S23.
- Higgins PG, Poirel L, Lehmann M, Nordman P, Seifert H. OXA-143 a novel carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5035–8.
- Karah N, Sundsfjord A, Towner K, Samuelsen O. Insights into the global molecular epidemiology of carbapenem non-susceptible clones of *Acinetobacter baumannii*. *Drug Resist Updat.* 2012;15:237–47.
- Mostachio AK, Levin AS, Rizek FR, Zerbini J, Costa SF. High prevalence of OXA-143 and alteration of outer membrane proteins in carbapenem – resistant *Acinetobacter* spp. isolates in Brazil. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:396–401.
- Núñez Quezada T, Rodríguez CH, Castro Cañarte G, Nastro M, Balderrama Yehui N, Dabos L, Acosta Mosquera Y, Plaza Moreira N, Famiglietti A. Outbreak of bla_{OXA-72}-producing *Acinetobacter baumannii* in South America. *J Chemother.* 2016;13: 1–4.
- Pasteran F, Rapoport M, Albornoz E, Lucero C, Ceriana P, Faccone D, Gomez S, Corso A, NDM Argentina Group. Dissemination of NDM producers in Argentina escalation of *Enterobacteriaceae* belonging to the *Proteae* tribe ePoster# P0710. 26th ECCMID. Amsterdam: Netherlands, 2013-2015; 2016. p. 9–12.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:538–82.
- Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;70:119–23.
- Pournaras S, Gogou V, Giannouli M, Dimitroulia E, Dafopoulou K, Tsakris A, Zarrilli R. Single-locus-sequence-based typing of bla_{OXA-51-like} genes for rapid assignment of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates to international clonal lineages. *J Clin Microbiol.* 2014;52:1653–7.
- Rodríguez CH, Balderrama Yehui N, Nastro M, Núñez Quezada T, Castro Cañarte G, Magne Ventura R, Ugarte Cuba T, Valenzuela N, Roach F, Mota MI, Burger N, Velázquez Aguayo G, Ortellado-Canese J, Bruni G, Pandolfo C, Bastias N, Famiglietti A. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in South America. *J Med Microbiol.* 2016;65: 1088–91.
- Stietz MS, Ramírez MS, Vilacoba E, Merkier AK, Limansky AS, Centrón D, Catalano M. *Acinetobacter baumannii* extensively drug resistant lineages in Buenos Aires hospitals differ from the international clones I-III. *Infect Genet Evol.* 2013. 2013;14:294–301.
- Turton JF, Gabriel SN, Valderrey C, Kaufmann ME, Pitt TL. Use of sequence-based typing and multiplex PCR to identify clonal

- lineages of outbreak strains of *Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol Infect. 2007;13:807–15.
14. Vasconcelos AT, Barth AL, Zavascki AP, Gales AC, Levin AS, Lucarevski BR, Cabral BG, Brasiliense DM, Rossi F, Furtado GH, Carneiro IC, da Silva JO, Ribeiro J, Lima KV, Correa L, Britto MH, Silva MT, da Conceição ML, Moreira M, Martino MD, de Freitas MR, Oliveira MS, Dalben MF, Guzman RD, Cayô R, Morais R, Santos SA, Martins WM. The changing epidemiology of *Acinetobacter* spp. producing OXA carbapenemases causing bloodstream infections in Brazil: a BrasNet report. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;83:382–5.