

Resistencia a carbapenemas y *Acinetobacter baumannii*

Antonio Oliver

Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Las carbapenemas, representadas en la práctica clínica por el imipenem y el meropenem, son los antibióticos betalactámicos de más amplio espectro, y presentan una buena actividad frente a muchas bacterias grampositivas y la mayoría de las gramnegativas. Entre las características responsables de su amplio espectro se encuentran su bajo peso molecular y su estructura zwitteriónica que permiten una rápida penetración a través de las membranas, su elevada afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) y su gran estabilidad frente a la hidrólisis por la mayoría de las betalactamasas¹. Una de las aplicaciones clínicas más relevantes de las carbapenemas es el tratamiento de las infecciones nosocomiales por bacterias gramnegativas multirresistentes, que en ocasiones constituyen el último recurso terapéutico disponible². En los últimos años, la aparición y diseminación de cepas resistentes a carbapenemas, especialmente en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y, en menor grado, en *Enterobacteriaceae*, supone, por tanto, un grave problema terapéutico y epidemiológico³.

En este número de la revista Fernández-Cuenca et al⁴ publican un estudio multicéntrico promovido por el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), destinado a conocer la resistencia a antibióticos y la epidemiología molecular de las cepas de *A. baumannii* aisladas de 25 hospitales españoles. Así mismo, Gallego et al⁵ publican en este número la detección fenotípica y genotípica de los mecanismos de resistencia a imipenem en *A. baumannii* y la caracterización molecular de las cepas responsables de la elevada prevalencia de resistencia a este antibiótico en un hospital español.

A. baumannii se ha convertido en las últimas dos décadas en uno de los patógenos nosocomiales más relevantes, y es la causa de numerosas epidemias en hospitales de todo el mundo, afectando especialmente a pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁶. El control de estas epidemias resulta extremadamente difícil debido a la elevada capacidad de *A. baumannii* para persistir en el ambiente hospitalario y por su frecuente multirresistencia a los antibióticos. Es por tanto habitual que los brotes epidémicos deriven hacia situaciones endémicas si no se toman rápidamente las medidas de control adecuadas⁷. El seguimiento

epidemiológico y microbiológico de este patógeno sin duda constituye una herramienta fundamental para el control de la infección nosocomial. El trabajo publicado por Fernández-Cuenca et al⁴ pone de manifiesto que la resistencia a antibióticos en *A. baumannii* en los hospitales españoles no se debe mayoritariamente a la diseminación interhospitalaria de un único clon, ya que entre los 221 aislados estudiados se documentaron hasta 79 clones distintos. No obstante, la diseminación interhospitalaria de clones determinados de *A. baumannii* se ha documentado en hospitales españoles en un estudio previo en el que se encuentra el mismo clon de *A. baumannii* resistente a la amikacina en ocho de nueve hospitales⁸. La diseminación interhospitalaria de cepas de *A. baumannii* resistentes al imipenem también se ha documentado previamente, pudiendo llegar a producir epidemias de grandes dimensiones⁹. Así mismo, la mayoría de los estudios de epidemiología molecular publicados muestran que dentro de un mismo hospital la resistencia a imipenem en *A. baumannii* depende de la diseminación de uno o unos pocos clones multirresistentes (en general no más de dos o tres) no relacionados genéticamente con los clones sensibles^{10,11}. En concordancia con estos estudios, Gallego et al⁵ muestran que la elevada prevalencia de resistencia a imipenem en *A. baumannii* (superior al 60%) en un hospital español es debida a la diseminación de un clon mayoritario.

Resulta cuanto menos preocupante que, como muestra el estudio de Fernández-Cuenca et al⁴, el 41,2% de las cepas de *A. baumannii* de los hospitales españoles sean resistentes al imipenem, fármaco considerado de elección para el tratamiento de las infecciones por este microorganismo. Estas cifras de sensibilidad se sitúan bastante por debajo de la media en los hospitales europeos o americanos, en los que la prevalencia de resistencia a imipenem se sitúa entre el 4 y el 16% en diversos estudios multicéntricos recientes¹²⁻¹⁴.

Entre los mecanismos de resistencia a las carbapenemas descritos están representados los tres grandes grupos de mecanismos de resistencia a los antibióticos. En primer lugar, la disminución de la concentración del antibiótico en el lugar de acción, bien sea por reducción de la entrada del mismo, bien por su rápida eliminación a través de bombas de expulsión activa. Este es el mecanismo de resistencia más frecuente en *P. aeruginosa* que, por mutaciones que llevan a la pérdida de expresión de la porina OprD, adquiere resistencia al imipenem y, en menor grado, al meropenem¹⁵. La sensibilidad a carbapenemas, en especial a meropenem en este caso, también se ve afectada en *P. aeruginosa* por la hiperexpresión de sistemas de expulsión activa¹⁵. En otras bacterias gramnegativas la contribución de estos mecanismos de resistencia es

Correspondencia: Dr. A. Oliver.
Servicio de Microbiología. Hospital Son Dureta.
Andrea Doria, s/n. 07014 Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: aoliver@hsd.es

Manuscrito recibido el 4-2-2004; aceptado el 12-2-2004.

aparentemente menor, pero pueden adquirir gran importancia cuando se combinan con otros mecanismos. En el caso concreto de *A. baumannii* se han descrito alteraciones de los perfiles de proteínas de membrana externa en cepas resistentes a carbapenemas¹⁰, pero aún no existen evidencias del papel de la pérdida de porinas en la resistencia a estos antimicrobianos; de igual modo, tampoco se conoce la relevancia de las bombas de expulsión activa en esta resistencia.

En segundo lugar, la resistencia a carbapenemas puede producirse por modificación de la diana de actuación. Si bien la resistencia a carbapenemas y otros betalactámicos por modificación de las PBP es característica de las bacterias grampositivas, la disminución de la expresión de la PBP2 puede desempeñar un papel importante en la resistencia a imipenem en *A. baumannii*¹⁶. Por último, la resistencia a las carbapenemas puede deberse a la modificación enzimática del antibiótico. Sin duda, la producción de betalactamasas constituye el mecanismo de resistencia por excelencia a los antibióticos betalactámicos. La gran versatilidad de estas enzimas determina el que no haya ningún betalactámico que no pueda ser hidrolizado por alguna de las cientos de betalactamasas descritas, ni siquiera las carbapenemas precisamente caracterizadas por presentar una gran estabilidad frente a la hidrólisis por estas enzimas¹⁷. Existen tres tipos de betalactamasas, denominadas carbapenemasas, capaces de hidrolizar de forma eficaz estos antibióticos³. Las carbapenemasas por excelencia son metaloenzimas que requieren para su actividad Zn^{++} y que por tanto son inhibibles por compuestos quelantes de cationes divalentes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Estas carbapenemasas, que constituyen la clase B de la clasificación de Ambler o grupo 3 de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros, confieren resistencia no inhibible por el ácido clavulánico a todos los betalactámicos excepto a los monobactámicos¹⁷. Estas enzimas, originalmente restringidas a su codificación cromosómica en determinadas bacterias como *Stenotrophomonas maltophilia* están adquiriendo gran relevancia por su diseminación en elementos genéticos transferibles, sobre todo en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* y, en menor medida, en *Enterobacteriaceae*¹⁸. El segundo tipo de betalactamasa con elevada eficiencia hidrolítica de carbapenemas son las carbapenemasas tipo OXA. Estas carbapenemasas son las más frecuentes en *A. baumannii*, microorganismo en el que fue originalmente descrita en 1993 la ARI-1 (posteriormente denominada OXA-23), la primera carbapenemasa tipo OXA, de naturaleza plasmídica¹⁹. Por último, también se han descrito carbapenemasas de clase A (y, por tanto, inhibibles por ácido clavulánico), principalmente en distintas especies de la familia *Enterobacteriaceae*¹⁸.

Gallego et al⁵, mediante ensayos fenotípicos (prueba de Hodge), demuestran que prácticamente todas las cepas de *A. baumannii* resistentes al imipenem producían carbapenemasas. Mediante estudios genéticos encuentran que todos los aislados del clon mayoritario producían la recientemente descrita OXA-40²⁰ que, además, se encontraba en aislados de otros clones minoritarios, quizá reflejando la posibilidad de transferencia horizontal de este mecanismo de resistencia.

Ante esta situación, no son muchas las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las infecciones por *A. baumannii*. El sulbactam, inhibidor de betalactamasas que presenta actividad bactericida intrínseca frente a *A. baumannii*, se ha consolidado en los últimos años como una buena alternativa al imipenem para el tratamiento de las infecciones por este microorganismo, avalada por varios estudios experimentales y diversas series clínicas²¹. Por desgracia, según muestran los resultados del estudio de Fernández-Cuenca et al⁴, la resistencia al sulbactam también es frecuente, ya que únicamente el 46,7% de las cepas fueron sensibles a este antibiótico mientras que el 20,0 y el 33,3% fueron intermedias o resistentes, respectivamente. Además, parece existir una tendencia a la resistencia cruzada imipenem-sulbactam, ya que únicamente el 14% de las cepas de *A. baumannii* resistentes al imipenem de los hospitales españoles fueron sensibles al sulbactam.

En muchas ocasiones, los únicos antibióticos activos son las polimixinas, fármacos que dejaron de usarse en las últimas décadas por sus importantes efectos secundarios, pero que se han rescatado en los últimos años para el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* y *A. baumannii* resistentes a todos los antibióticos convencionales²². Aunque han encontrado cepas resistentes en algunos estudios, la actividad es todavía prácticamente uniforme (100% de sensibilidad a polimixina B en las cepas de los hospitales españoles⁴) y la limitada experiencia clínica muestra resultados aceptables²². Por último, otras alternativas que han mostrado actividad en estudios *in vitro*, pero de las que se dispone de pocos datos clínicos, son la rifampicina, la doxiciclina, la minociclina y la azitromicina, que podrían resultar útiles para su uso en combinación con otros antibióticos^{23,24}. En este sentido, estudios experimentales muestran que la rifampicina puede tener efecto sinérgico con el sulbactam y la polimixina B, la doxiciclina con la amikacina o la azitromicina con la ceftazidima en algunas cepas de *A. baumannii*^{23,25,26}. Por el contrario, la combinación con un aminoglucósido parece no aumentar la eficacia del imipenem en modelos experimentales de infección por *A. baumannii*²⁵.

Ciertamente, los datos que se presentan en ambos estudios ponen de manifiesto la necesidad de establecer mecanismos adecuados de vigilancia epidemiológica, para evitar la diseminación de patógenos multirresistentes. Nos alertan también sobre la importancia de analizar racionalmente el uso de los antibióticos y de la necesidad de continuar con la investigación de nuevos fármacos con los que enfrentarnos a este tipo de microorganismos potencialmente resistentes a todos los antibióticos disponibles.

Bibliografía

1. Moellering RC, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: New broad spectrum beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989;SA:1-7.
2. Martínez Lacasa J, Garau J. Papel de los carbapenémicos en el tratamiento de la infección nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;S1:78-85.
3. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemas: A problem in waiting? *Curr Opin Microbiol* 2000;3:489-95.

4. Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, et al. Diversidad clonal y sensibilidad a los antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* aislados en hospitales españoles. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:267-71.
5. Gallego L, Canduela MJ, Sevillano E, Pujana I, Calvo F, Umaran A, et al. Detección de carbapenemasas en clones de *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:262-6.
6. Bergogne-Berezin E. The increasing role of *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. *Curr Infect Dis Rep* 2001;3:440-4.
7. Bergogne-Berezin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
8. Vila J, Ruiz J, Navia M, Becerril B, García I, Perea S, et al. Spread of amikacin resistance in *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Spain due to an epidemic strain. *J Clin Microbiol* 1999;37:758-61.
9. Landman D, Quale JM, Mayorga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishanker J, et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med* 2002;162:1515-20.
10. Bou G, Cervero G, Domínguez MA, Querada C, Martínez-Beltrán J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: High-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2000;38:3299-305.
11. 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.
12. Gales AC, Jones RN, Forward KR, Liñares J, Sader HS, Verhoel J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: Geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 2001;32: 104-13.
13. Karlowski JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *J Clin Microbiol* 2003;47: 1681-8.
14. Turner PJ, Greenhalgh JM; MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospital, 1997-2000. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:563-7.
15. Kohler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF, Pechere JC. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: Respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:424-7.
16. Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Conejo MC, Ayala JA, Perea EJ, Pascual A. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:565-74.
17. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1997;8:557-84.
18. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-31.
19. Paton R, Miles RS, Hood J, Amyes SGB. ARI-1: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 1993;2:81-8.
20. López-Otsoa F, Gallego L, Towner KJ, Tysall L, Woodford N, Livermore DM. Endemic carbapenem resistance associated with OXA-40 carbapenemase among *Acinetobacter baumannii* isolates from a hospital in northern Spain. *J Clin Microbiol* 2002;40:4741-3.
21. 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.
22. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho 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.
23. Tascini C, Menichetti F, Bozza S, Del Favero A, Bistoni F. Evaluation of the activities of two-drug combinations of rifampicin, polymyxin B and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:270-1.
24. Appleman MD, Belzberg H, Citron DM, Heseltine PN, Yellin AE, Murray J, et al. *In vitro* activities of nontraditional antimicrobials against multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated in an intensive care unit outbreak. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1035-40.
25. 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.
26. Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Pascual A, Perea EJ. *In vitro* activity of azithromycin in combination with amikacin, ceftazidime, ciprofloxacin or imipenem against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy* 2003;49:24-26.