



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Editorial

### *Acinetobacter baumannii*: ¿debemos seguir prestando atención?

### *Acinetobacter baumannii*: Do they still deserve our attention?

Rafael Cantón\* y Patricia Ruiz-Garbajosa

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

*Acinetobacter baumannii* es un patógeno oportunista con gran relevancia en las infecciones adquiridas en las instituciones de cuidados de salud<sup>1</sup>. En los últimos 20 años el diagnóstico microbiológico y el manejo de las infecciones por este microorganismo han despertado un enorme interés entre los profesionales responsables del control de infección. Este hecho ha estado influenciado por su frecuente aparición en brotes nosocomiales, generalmente asociado a aislados con un perfil de multirresistencia elevado que incluye entre otros a los carbapenems, los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y la colistina y que limitan enormemente las opciones terapéuticas en el tratamiento de las infecciones producidas por este patógeno<sup>2,3</sup>. Incluso ha servido como paradigma en la definición de términos como resistencia extrema o panresistencia<sup>4</sup>. Los numerosos estudios realizados en *A. baumannii* han sido importantes en el avance de las técnicas moleculares aplicadas a la taxonomía bacteriana y la caracterización de brotes, el descubrimiento de nuevos mecanismos de resistencia y de estructuras genéticas que vehiculan los genes de resistencia, así como en el análisis de los mecanismos de virulencia y su influencia en la persistencia en el ambiente hospitalario y en los pacientes colonizados e infectados por este microorganismo<sup>5-7</sup>.

En el año 2000 se realizó en España un estudio multicéntrico que puso de manifiesto que nuestro país no escapaba a la tendencia observada en otros trabajos que evidenciaban la presencia de aislados de *A. baumannii* con elevada resistencia a los antimicrobianos, aunque se observó una dispersión geográfica muy variable cuando se comparaban diferentes hospitales<sup>8</sup>. Fernández-Cuenca et al.<sup>9</sup>, en el artículo publicado en este mismo número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, analizan 456 aislados de *Acinetobacter* spp. obtenidos durante un estudio multicéntrico similar al realizado en el año 2000 y auspiciado por la Red Española de Patología Infecciosa (REIPI) y el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y en el que participaron 43 hospitales españoles durante 2010. Desde el punto de vista metodológico es interesante destacar que dadas las dificultades

que presenta la diferenciación de las distintas especies del género *Acinetobacter* mediante los métodos microbiológicos tradicionales, los autores emplearon las técnicas de amplificación y restricción del ADN ribosómico (ARDRA) y de espectrometría de masas (MALDI-TOF MS). Esta última, de más reciente incorporación, asegura, al igual que la técnica de ARDRA, una adecuada identificación al nivel de genoespecie<sup>10,11</sup>. Otros autores prefieren la secuenciación de regiones intergénicas entre los genes 16S y 23S rARN o de los genes *recA*, *rpoB* y *gyrB*, aunque presentan diferente precisión en la identificación.

La diferenciación al nivel de especie en el género *Acinetobacter* spp. y en particular las especies incluidas en el complejo *baumannii-calcoaceticus* (*A. baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii* y *A. calcoaceticus*) es relevante desde el punto de vista clínico por el diferente comportamiento que presentan las distintas especies en relación con su morbilidad y sensibilidad a los antimicrobianos. Recientemente se ha comprobado la participación de *A. nosocomialis* (anteriormente denominado *Acinetobacter* genoespecie 13TU) y de *A. pittii* (anteriormente *Acinetobacter* genoespecie 3) en la infección nosocomial, pero con menor mortalidad asociada que *A. baumannii*<sup>12,13</sup>. No obstante, parece existir una epidemiología variable, ya que en algunos estudios, como el realizado en Noruega en aislados de bacteriemia, *A. nosocomialis* fue la especie de *Acinetobacter* más prevalente (46,9%), seguida de *A. pittii* (19,5%) y *A. baumannii* (8,8%)<sup>14</sup>. Estos datos contrastan con los del Reino Unido y de Estados Unidos, en los que *A. baumannii* fue el más prevalente (78,0 y 63,0%, respectivamente) y con menor proporción, pero muy diferente, de *A. nosocomialis* (0,3 y 21%, respectivamente) y *A. pittii* (1,7 y 8,0%, respectivamente)<sup>13,15</sup>. Los resultados de Fernández-Cuenca et al.<sup>9</sup> estarían más cercanos a los obtenidos en el Reino Unido, aunque con una mayor proporción de *A. baumannii* (97,8%). *A. pittii* supuso un 2,0% de los aislados, y no se identificaron aislados de *A. nosocomialis*.

Desde el punto de vista de la sensibilidad a los antimicrobianos existen algunos trabajos que muestran a *A. baumannii* más resistente que *A. nosocomialis* y *A. pittii*, aunque serán necesarios más trabajos para poder generalizar esta idea<sup>12</sup>. Dada la escasa frecuencia de otras especies, Fernández-Cuenca et al.<sup>9</sup> analizan exclusivamente en el trabajo indicado los datos de sensibilidad antimicrobiana de *A. baumannii*.

Uno de los aspectos que generan siempre discusión en el análisis de la resistencia en los estudios de vigilancia epidemiológica, incluyendo los realizados con *Acinetobacter* spp., es el de los cri-

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.06.010>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rcanton.hrc@salud.madrid.org](mailto:rcanton.hrc@salud.madrid.org) (R. Cantón).

terios de interpretación o puntos de corte clínicos aplicados. Los autores del estudio utilizan fundamentalmente los puntos de corte clínicos del comité americano *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI)<sup>16</sup>, aunque también recurren a los publicados por la Sociedad Francesa de Microbiología (SFM) (<http://www.sfm-microbiologie.org>). No obstante, en la discusión de los resultados también utilizan los criterios del comité *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), y en particular los denominados puntos de corte epidemiológicos o ECOFF (*epidemiological cut-off values*) que separan la población salvaje sin mecanismos de resistencia de aquella que los presenta (<http://www.eucast.org>). Los criterios de EUCAST para *Acinetobacter* spp. fueron publicados con posterioridad a la realización del primer estudio multicéntrico<sup>8</sup>, por lo que es posible que los autores decidiesen utilizar los del CLSI en este segundo estudio con el objetivo de poder comparar los resultados entre ambos trabajos.

Otro aspecto que debe considerarse en la lectura de los resultados de Fernández-Cuenca et al.<sup>9</sup> y en la comparación con otros trabajos es que los autores decidieron, para los antimicrobianos en los que existe categoría intermedia, unificar los valores intermedios con los resistentes, refiriendo los datos como «aislados no sensibles». Es de particular interés que los autores no solo ofrecen estas cifras y los valores de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub>, sino también el número de aislados que se inhiben para cada concentración de antimicrobiano. Este hecho debería extenderse a otros trabajos en los que el objetivo principal es el análisis de la sensibilidad de uno o varios antimicrobianos frente a un microorganismo o varios microorganismos. La disponibilidad de las distribuciones permite detectar posibles desviaciones de las poblaciones bacterianas en su comportamiento frente a cada antimicrobiano y la posible emergencia de mecanismos de resistencia de bajo nivel. Asimismo, permite conocer si las concentraciones ensayadas, generalmente adaptadas a los puntos de corte elegidos, son adecuadas o si hubiese sido deseable haber ensayado otras concentraciones que evitasen distribuciones truncadas. Este hecho es de particular relevancia en el rango de las concentraciones bajas, sobre todo si se utilizan los ECOFF propugnados por EUCAST que quedan habitualmente por debajo de los puntos de corte de sensibilidad clínica.

Globalmente, los antimicrobianos para los que se observó mayor proporción de aislados no sensibles fueron la ceftazidima, la piperacilina y el ciprofloxacino (>94%), seguidos de los carbapenems y la tetraciclina (82-86%), la tobramicina, el sulbactam, la gentamicina y la doxiciclina (60-70%), la amikacina (49%) y la minociclina y la rifampicina (30%). Los que ofrecieron menores porcentajes con los criterios empleados fueron la tigeciclina (24%) y la colistina (3%). Las cifras de aislados no sensibles a los carbapenémicos (imipenem, 82%; meropenem, 83%; doripenem, 86%) son particularmente preocupantes, al ser mucho mayores que las observadas en el estudio del año 2000, con cifras para el imipenem y el meropenem del 48 y del 43%, respectivamente. Para el resto de los antibióticos β-lactámicos estudiados, también aumentó significativamente el porcentaje de aislados resistentes, incluidos el sulbactam. Por el contrario, la resistencia a los aminoglucósidos disminuyó sustancialmente entre 2000 y 2010: del 96 al 70% para la gentamicina, del 79 al 60% para la tobramicina y del 65 al 49% para la amikacina. Este cambio en el perfil de sensibilidad tanto para los carbapenems como para los aminoglucósidos indicaría que la clonalidad de los aislados podría haber cambiado durante este periodo, aunque este aspecto no se aborda en el trabajo presentado por Fernández-Cuenca et al.<sup>9</sup>. A pesar de la ganancia de sensibilidad a los aminoglucósidos, el porcentaje de aislados con resistencia extrema (ausencia de sensibilidad a al menos un antimicrobiano de todas menos 2 categorías de antimicrobianos utilizados frente a este microorganismo) alcanza cifras del 86%, indicando una limitación terapéutica importante.

Una buena noticia derivada del estudio del año 2010 sería que solo el 3% de los aislados eran resistentes a la colistina, aunque apenas el 20% de estos mantenían la sensibilidad a los carbapenems. Estos datos indican que existe una proporción no desdeñable de aislados con resistencia a los carbapenems que también fueron resistentes a la colistina. De hecho, el 2% de los aislados fueron considerados panresistentes (ausencia de sensibilidad a todos los antimicrobianos utilizados frente a este microorganismo). Estos aislados, aunque con menor frecuencia que en otros países<sup>1,2</sup>, serían una novedad preocupante en España, ya que no existían previamente en el estudio del año 2000. Asimismo, por los datos indicados, estos aislados panresistentes podrían concentrarse en algunos de los centros participantes. Tendrá un importante valor desde el punto de vista del control de la infección y de la salud pública conocer la estructura poblacional de estos aislados y comprobar si se encuadran dentro de los clones epidémicos actualmente descritos. La estructura poblacional de *A. baumannii* se caracteriza por la dispersión mundial de 3 clones epidémicos denominados *international clones* (IC): IC-I, IC-II e IC-III, que mediante MLST se corresponden con los complejos clonales (CC) CC1, CC2 y CC3, respectivamente<sup>17,18</sup>. Estos clones agrupan a la mayor parte de los aislados multiresistentes, que con frecuencia son productores de carbapenemasas de tipo OXA (OXA-23, OXA-40, OXA-58, OXA-143) y causantes de brotes nosocomiales, mientras que la población más sensible se distribuye en otras líneas no epidémicas<sup>17-19</sup>.

Es evidente que los estudios multicéntricos de vigilancia epidemiológica ofrecen un gran número de datos acerca de la actividad de los antimicrobianos y de los porcentajes de resistencia, útiles en el análisis de las tendencias, apoyo a las guías de tratamiento antimicrobiano y desarrollo de políticas de antimicrobianos y de control de infección. No obstante, siempre abren nuevos interrogantes que deben ser respondidos con nuevos trabajos que expliquen los resultados obtenidos. Estos estudios suelen incluir el análisis de la estructura poblacional, la caracterización de los genes de resistencia y de los elementos genéticos que los vehiculan.

*A. baumannii* no es una excepción dentro del panorama de los microorganismos multiresistentes con interés en la infección nosocomial<sup>20</sup>. Los datos de sensibilidad ofrecidos por Fernández-Cuenca et al.<sup>9</sup> ofrecen un panorama, aunque no alarmante, de preocupación en España. Debemos por tanto seguir prestando atención a este microorganismo con el objetivo de establecer las mejores opciones terapéuticas y medidas epidemiológicas de contención, sobre todo de los aislados con resistencia extrema y panresistentes.

## Conflicto de intereses

Rafael Cantón es miembro del Comité Ejecutivo del *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) desde 2007 y presidente de EUCAST desde 2012.

## Bibliografía

1. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:538-82.
2. Evans BA, Hamouda A, Amyes SG. The Rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Curr Pharm Des*. 2012 Aug 10 [Epub ahead of print].
3. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:105-14.
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268-81.
5. Imperi F, Antunes LC, Blom J, Villa L, Iacono M, Visca P, et al. The genomics of *Acinetobacter baumannii*: insights into genome plasticity, antimicrobial resistance and pathogenicity. *IUBMB Life*. 2011;63:1068-74.
6. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB Life*. 2011;63:1061-7.

7. Zhao WH, Hu ZQ. *Acinetobacter*: a potential reservoir and dispenser for  $\beta$ -lactamases. *Crit Rev Microbiol.* 2012;38:30–51.
8. Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Vila J, Bou G, Cisneros JM, et al. Clonal diversity and antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii* isolated in Spain. A nationwide multicenter study: GEIH-Ab project (2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:267–71.
9. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:4–9.
10. Vaneechoutte M, Dijkshoorn L, Tjernberg I, Elaichouni A, de Vos P, Claeys G, et al. Identification of *Acinetobacter* genomic species by amplified ribosomal DNA restriction analysis. *J Clin Microbiol.* 1995;33:11–5.
11. Espinal P, Seifert H, Dijkshoorn L, Vila J, Roca I. Rapid and accurate identification of species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS. *Clin Microbiol Infect.* 2011; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03696.x> [Epub ahead of print].
12. Chuang YC, Sheng WH, Li SY, Lin YC, Wang JT, Chen YC, et al. Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with *Acinetobacter* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2011;52:352–60.
13. Wisplinghoff H, Paulus T, Lugenheim M, Stefanik D, Higgins PG, Edmond MB, et al. Nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii* and *Acinetobacter nosocomialis* in the United States. *J Infect.* 2012;64:282–90.
14. Karah N, Haldorsen B, Hegstad K, Simonsen GS, Sundsfjord A, Samuelsen O. Species identification and molecular characterization of *Acinetobacter* spp. blood culture isolates from Norway. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:738–44.
15. Turton JF, Shah J, Ozongwu C, Pike R. Incidence of *Acinetobacter* species other than *A. baumannii* among clinical isolates of *Acinetobacter*: evidence for emerging species. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1445–9.
16. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th information supplement (June 2010 update). M100-S20 June 2010 Update. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
17. Diancourt L, Passet V, Nemec A, Dijkshoorn L, Brisse S. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS One.* 2010;5:e10034.
18. 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.
19. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:233–8.
20. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1–12.