

Resistencia antibiótica de *Acinetobacter* spp. Aislados de fuentes clínicas

Antibiotic resistance of *acinetobacter* spp. Isolated sources clinics

RECIBIDO: ENERO 13 DE 2019 | REVISADO: FEBRERO 15 DE 2019 | ACEPTADO: ABRIL 20 DE 2019

CÉSAR E. GUERRERO BARRANTES
ALFREDO GUILLÉN ONNEGLO
ALBERTO DÍAZ TELLO
ROBERTO ROJAS LEÓN
EDIX NORIEGA ROMERO

ABSTRACT

Acinetobacter spp es una de las bacterias más importantes del grupo de Bacilos Gramnegativos No Fermentadores (BGNF), patógenas oportunistas para el hombre que fácilmente adquieren resistencia antibiótica, comprometidas como causales de bacteriemias, neumonías y meningitis. Este trabajo tiene como objetivo determinar el perfil de resistencia de *Acinetobacter* spp., con atención a la panresistencia, producción de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y la resistencia a Imipenem y Meropenem. Se evaluaron 58 cultivos de *Acinetobacter* spp, aislados de fuentes clínicas, identificadas y determinadas su perfil de resistencia antibiótica, especialmente ante los carbapenemes, por difusión en disco (Clinical & Laboratory Standards Institute [CLSI], 2016) y BLEE (Jarlier et al., 1988). Todos los cultivos fueron resistentes a las cefalosporinas: ceftazidima, ceftriaxona y cefotaxima; a los betalactámicos combinados con inhibidores de betalactamasas: piperacilina-tazobactam, y Amoxicilina-ácido clavulánico, además de ampicilina; a los Carbapenem: meropenem e imipenem, y también a la fluorquinolona ciprofloxacino, sumándose a todos ellos Aztreonam y Sulfametoxazol-Trimetoprim. En menor grado, se manifestó la resistencia ante los aminoglicósidos como gentamicina (91%) y amikacina (45%); ante la fluorquinolona levofloxacino (91%) y finalmente la tegaciclina (45%), No se detectaron cultivos resistentes a colistina. Se concluye que, los cultivos de *Acinetobacter* spp evaluados, presentaron el nivel de Extensiva Drogo Resistencia (XDR) y con gran tendencia a la Pan Drogo Resistencia (PDR). No presentaron BLEE y su resistencia ante meropenem e imipenem fue absoluta.

Palabras clave: *Acinetobacter*, resistencia antibiótica, panresistencia

RESUMEN

Acinetobacter spp. is one of the most important bacteria of the group of Gram-negative bacilli non-fermenters (BGNF), opportunistic pathogens for man, which easily acquire antibiotic resistance, compromised as causals of bacteremia, pneumonias and meningitis. This work aims to determine the resistance profile of *Acinetobacter* spp., with attention to panresistant, production of extended-spectrum B-lactamases (BLEE) and resistance to imipenem and meropenem. We assessed 58 cultures of *Acinetobacter* spp, isolated from clinical sources, identified and determined its profile of antibiotic resistance, especially to carbapenemes, by diffusion on disk (Clinical & Laboratory Standards Institute [CLSI], 2016) and BLEE (Jarlier et al., 1988). All strains were resistant to cephalosporins: ceftazidime,

1 Correo: alechs94@gmail.com

2 Universidad Nacional Federico Villarreal,
Facultad de Psicología

DOI: <http://dx.doi.org/10.24039/cv201971328>

ceftriaxone and cefotaxime; to betalactamics combined with betalactamase inhibitors: Piperacillin-tazobactam, and amoxicillin-clavulanic acid, in addition to ampicillin; to the Carbapenems: meropenem and imipenem, and also to the fluorquinolone ciprofloxacin, adding to all of them, aztreonam and sulfamethoxazole-trimethoprim. To a lesser degree, resistance to aminoglycoside as gentamicin (91%) and amikacin (45%) were manifested; to the fluorquinolone levofloxacin (91%) and finally the tetracycline (45%); strains resistant to colistin were not detected. It is concluded that, the cultures of *Acinetobacter* spp evaluated, presented the level of Extensive Drug Resistance (XDR) and with great tendency to Pan Drug Resistance (PDR). They did not present BLEE and their resistance to meropenem and imipenem was absolute.

Keywords: *Acinetobacter*, antibiotic resistance, panresistance.

Introducción

Las especies del género *Acinetobacter* son coco bacilos gramnegativos, inmóviles, estrictamente aerobios y están consideradas dentro del gran grupo de bacilos gramnegativos no fermentadores, conjuntamente con *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, *Alcaligenes* y *Burkholderia*. Se les encuentra habitando en el agua, suelo, material vegetal y en el hombre, normalmente en piel, membranas de mucosas respiratoria y gastrointestinal (Bayuga et al., 2006). Son bacterias heterótrofas versátiles, además son microorganismos que pueden sobrevivir en lugares secos e inertes por un largo tiempo, lo que puede condicionar facilidades para la transmisión de cepas epidemiológicas ambientales al hombre (Jawed et al., 1998). Las infecciones causadas por *Acinetobacter* spp., especialmente *Acinetobacter baumannii*, son comunes en pacientes hospitalizados y con consecuencias muy serias, tales como bacteriemia y neumonías, asociadas con altas tasas de mortalidad (Quinn, 1998).

La emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana es un hecho inevitable que surge como consecuencia de la aplicación de los antibióticos en la terapia de las infecciones, representando un problema de salud pública, principalmente nosocomial. El intercambio de material genético entre las poblaciones bacterianas es el mecanismo mediante el cual surgen bacterias con características fenotípicas nuevas, entre ellas la resistencia a los antibióticos (Baquero, Negri, y Morosini, 1998). En los últimos años, los antibióticos betalactámicos son las drogas más usadas para el tratamiento, tanto a nivel ambulatorio como intrahospitalario, gracias a su baja toxicidad y a la actividad altamente bactericida sobre la mayoría de

microorganismos (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 1997), sin embargo, los Bacilos Gramnegativos No Fermentadores (BGNF), poseen mecanismos enzimáticos naturales de resistencia a los antibióticos, como lo señala Suárez, Katian, Guzmán y Villegas (2006), que para adquirir la resistencia a los carbapenemes se requiere la combinación de varios mecanismos de resistencia como la producción de una betalactamasa (AmpC y carbapenemerasas) junto a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa por pérdida de porinas. En el 2008, en Lima, el equipo de investigación (Guerrero, Guillén, Díaz & Rojas, 2008), reportó la resistencia antibiótica de *Acinetobacter* spp., aislados de bacteriemias, a ceftriaxona, cefotaxima y Aztreonam en más del 50%, a cefoxitina en 42,1%, ceftazidima 21%, imipenem 15,7% y meropenem 10,5%.

Rodríguez et al. (2010), en Argentina, manifiestan que en el año 2002 la resistencia de *Acinetobacter* spp. a los carbapenemes fue del 50% y en el 2008 se incrementó al 70% y los factores de riesgo asociado a bacteriemia por *Acinetobacter* spp. resistente a los carbapenemes son el tratamiento por éstos, la internación en cuidados intensivos y las bacteriemias polimicrobianas, señalando además que la Colistina, minociclina y tigeciclina fueron activos contra todos los cultivos evaluados, mientras que sulbactam, cefepime, amikacina, gentamicina, levofloxacina fueron más activas frente a los cultivos sensibles a carbapenemes; y Hernández, García, Yagué y Gómez (2010), señalan la multiresistencia extendida a carbapenemes (MDR-C), y que esta probablemente se asocia con una mayor gravedad clínica de estas infecciones y generando mayor número de complicaciones, con una mortalidad global del 49,3% y una atribuible, en las primeras 72 h, al 10,39%, en pacientes con enfermedades subyacentes.

Mientras que Hart, Espinosa, Halley, Martínez y Montes de Oca (2010), en Cuba, nos señala que se presenta un reto clínico, microbiológico e epidemiológico ante la diseminación e incremento de la resistencia antibiótica de *Acinetobacter baumannii*, cuando nos reporta que esta especie bacteriana fue resistente a ampicilina, ticarcilina-tazobactam (66,7%), ticarcilina-ácido clavulánico (98,6%) y que en un lapso de ocho años ha ocurrido un incremento del 82% de resistencia a Imipenem y Meropenem, sensible a colistina y tigeciclina, resaltando un mayor nivel de resistencia antibiótica a betalactámicos, incluidos los carbapenemes (con las carbapenemerasas como principal mecanismo de resistencia), quinolonas y

aminoglucósidos. Además, Higgins et al. (2010), en un estudio en 139 hospitales, de Europa, Asia, Suráfrica, Australia, Norteamérica y Latinoamérica, reportaron en *A. baumannii* una resistencia del 96 % para piperacilina-tazobactam, a ceftazidime 98 %, ante ceftriaxona 99,6 % y a cefepime 96,1 %; mientras que para amikacina fue del 64,5 %.

De igual forma, Fariñas y Martínez (2013), en España, expresaron su preocupación por el incremento de los casos de resistencia y las características de esta resistencia en cultivos de *Acinetobacter baumannii*, donde el 2010, el 94% de las cepas presentaron multiresistencia y el 86% una resistencia extrema, resaltando que el 2% de estos cultivos tuvieron panresistencia, no observado en el año 2000; y además precisan que la resistencia a los carbapenemes ha aumentado significativamente del 2000 al 2010, así como las tasas de resistencia ante ceftazidima, piperacilina y colistina. Similar suceso se reporta en Colombia, con Chávez, Gómez, Cabrera y Esparza (2015), quienes señalan cinco antibiogramas de *A. baumannii*, donde el 50% correspondió al antibiograma 1, con resistencias a todos los antibióticos y sensible a tigeciclina y sulperazona, y el antibiograma 4 (19,3%) con resistencia a todos los antibióticos, pero tuvieron pocas diferencias fenotípicas y posiblemente presenten alguna betalactamasa tipo OXA; hechos que son corroborados también por Parra y Rada (2016), en Bolivia, cuando señalan que la resistencia antibiótica por cultivos de *Acinetobacter*, en el 2010, fue del 3%, en 2011 el 6%, en el 2012 y 2013 fue del 19% y en el 2014 fue 53%, resaltando el 91% de resistencia a ceftazidima, el 75% a amikacina, el 81% a ciprofloxacin, el 78% a ampicilina-sulbactam, el 79% a gentamicina, el 86% a sulfametoxazol trimetoprim, el 39% a Imipenem y 43% a Meropenem. En el Perú, se conoce algunos datos aislados de estos casos, como el reportado por Guerrero et al. (2008), García (2012) y Muñoz (2018, tesis sustentada).

Los integrantes del grupo de Bacilos Gramnegativos No Fermentadores (BGNF) están entre las bacterias más importantes, patógenas oportunistas para el hombre, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. (Fariñas y Martínez, 2013), que fácilmente adquieren capacidad de resistencia antibiótica, comprometidas como causales de bacteriemias, neumonías y meningitis, especialmente a pacientes convalecientes y/o inmunosuprimidos hospitalizados, como lo manifiesta Carballeira (2015), en un brote nosocomial ocurrido en el Hospital 12 de octubre de Madrid, entre los años 2006-2008 y afectó a 377 pacientes que fue producido por diferentes cepas

de *Acinetobacter* resistentes a los carbapenemes. Estas infecciones se asocian a pacientes con estados de inmunosupresión debido a procesos quirúrgicos y enfermedades base como cáncer, insuficiencia hepática crónica, insuficiencia renal y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), cuya tasa de mortalidad asociada a la infección es del 56.4%, según lo reporta en su trabajo de tesis García (2012), en un centro salud de Lima, así como Muñoz Z. (2018), sobre resistencia antibiótica de *Acinetobacter* spp. aislados de pacientes oncológicos, señala un 81% de resistencia a meropenem y 80% a Imipenem, 81% a ceftazidima, 68% a amikacina, 78% a gentamicina, 78% a piperacilina-tazobactam, 80% para ciprofloxacin, 78% para levofloxacin y 71% para cefepime; pero sensible a colistina.

Estos bacilos gramnegativos rápidamente adquieren resistencia a uno o más agentes antimicrobianos tradicionalmente usados para el tratamiento. Hasta ahora, la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) por bacilos gramnegativos y especialmente los BGNF como *Acinetobacter*, en los cuales se observa una gran tendencia a la multiresistencia y panresistencia (Hernández et al., 2010) y es considerado como la más importante amenaza para enfrentar estos tipos de infecciones (Hart et al., 2010).

La prevalencia incrementada de infecciones por bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido se ha reportado en nuestro país (Cuéllar, Vicente y Silva, 2005), esto ha permitido el incremento en el uso paralelo de combinaciones de beta-lactámico/inhibidor beta-lactamasa, monobactames y carbapenemes, estos últimos de aplicación actual y alternativo en casos de infecciones intrahospitalarias y ante los cuales las bacterias están desarrollando resistencias, como se han reportado España (Fariñas y Martínez, 2015), en Cuba (Hart et al., 2010), Colombia (Chávez et al., 2010; Vanegas, Roncancio y Jiménez, 2014), Bolivia (Parra y Rada, 2016), Argentina (Rodríguez et al., 2010) y en los diferentes continentes del mundo (Higgin et al, 2010). Como lo manifiesta Oliver A. (2004), insistir en el uso racional de los antibióticos y la necesidad de continuar con la investigación de nuevos fármacos con qué enfrentarnos a este tipo de microorganismos potencialmente resistentes.

En ese sentido, la OMS (2017), publica una lista de "bacterias prioritarias críticas" para su atención en los programas de investigación y desarrollo, en la generación de nuevos antibióticos, señalando a *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenemes

como críticos, así como los reportes revisados donde se expresan las tendencias de multirresistencia y panresistencia de *Acinetobacter* spp, los reportes aislados que se manifiestan en nuestro medio así como el reto que esto conlleva a enfrentar microbiológicamente, epidemiológicamente y terapéuticamente para el control de infecciones producidas por esta bacteria, nos preguntamos: ¿En los Centros de salud de Lima se están presentando cepas de *Acinetobacter* spp, aislados de fuentes clínicas, resistentes o multirresistentes o panresistentes y con la presencia de BLEE? ¿y cuál es el nivel de resistencia para los carbapenemes, como imipenem y meropenem? Este trabajo tiene como objetivo detectar, el perfil de resistencia de *Acinetobacter* spp., aislados de fuentes clínicas, dando atención a la panresistencia, producción de BLEE y la resistencia a los carbapenemes, imipenem y meropenem. Es de vital importancia precisar cuál es la tendencia real de los niveles de resistencia antibiótica en los diferentes grupos microbianos, en especial los BGNF, como *Acinetobacter* spp., que poseen una capacidad de adquirir resistencia por varios mecanismos, entre los más frecuentes son la presencia de betalactamasas (Fariñas y Martínez, 2013).

Los carbapenemes son antibióticos beta-lactámicos, considerados como los más potentes agentes para el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes, debido a su estabilidad frente a la mayoría de las beta-lactamasas, a su capacidad de penetración a la bacteria, considerándose la última reserva para combatir infecciones, especialmente en cuidados intensivos, sin embargo, se han reportado un incremento importante de resistencia en *Acinetobacter* spp. a los carbapenemes (Higgin et al., 2010; Hernández et al., 2010)

Los carbapenemes disponibles en el mercado latinoamericano y en el Perú son el imipenem y meropenem, pues la información de la prevalencia de resistencia a carbapenemes por parte de las bacterias aisladas de fuentes clínicas, en especial los bacilos gramnegativos no fermentadores, susceptibles a adquirir resistencias frecuentemente y estar comprometidas con bacteriemias (Guerrero et al., 2008; García, 2012), en nuestro país es limitado o desconocido, por lo que dirigimos este estudio para establecer la actividad antimicrobiana del espectro de antibióticos de uso rutinario para contrarrestar las infecciones de alto riesgo generados por *Acinetobacter* en una gran población de pacientes hospitalizados susceptibles, en especial cuidados intensivos, de tres centros de salud importantes de nuestra capital,

por tal motivo es necesario establecer la vigilancia y monitoreo de los perfiles de resistencia de los cultivos de *Acinetobacter* spp y contribuir en la toma de acciones para la prevención o minimizar la incidencia de las infecciones principalmente nosocomiales, causadas por este microorganismo, por lo que este estudio se propuso como objetivos: determinar el perfil de resistencia de *Acinetobacter* spp. aislados de fuentes clínicas, dando atención a la multirresistencia y panresistencia, producción de BLEE y la resistencia a los carbapenemes, imipenem y meropenem; y precisar cuál es la tendencia real de los niveles de resistencia antibiótica en *Acinetobacter* spp.

Método

Participantes

Es un estudio prospectivo, de tipo descriptivo, cuya población fueron los cultivos de bacilos gramnegativos del género *Acinetobacter*, aislados de fuentes clínicas, de los Centros de Salud de Lima, entre los meses de enero a octubre de 2018. Se evaluaron 58 cultivos de *Acinetobacter* spp, los cuales, luego de su identificación fueron mantenidos en BHI con glicerol a -20°C y evaluadas su resistencia antibiótica. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de la Facultad de Tecnología Médica (El Agustino). Los cultivos seleccionados para el estudio fueron considerados por el orden de aislamiento, desde los centros de salud, durante el tiempo señalado.

Instrumentos

El formato de recolección de datos, según las pruebas de identificación del microorganismo y la respuesta de este ante los antibióticos, la producción de BLEE y la resistencia a los carbapenemes. Los reactivos y/o materiales o aparatos indicados. Los materiales y/o reactivos o aparatos indicados líneas abajo son los necesarios para la ejecución del presente proyecto, tanto en la recolección y procesamiento de muestras, como en la identificación de los cultivos y la determinación de la resistencia antibiótica.

1. Muestra: Cultivos de *Acinetobacter* spp, aislados de fuentes clínicas (58)
2. Equipos: Balanza (1-200 g), Incubadora (37°C ($0,5^{\circ}\text{C}$), Horno, autoclave, cabina de Flujo Laminar, baño maría 40 a 55°C , pHmetro, vórtex o agitador, pinzas micropipetas $10\mu\text{L}$ a $100\mu\text{L}$, reglas en milímetros
3. Materiales, medios de cultivo y reactivos: tubos de ensayo tapa rosca, 13×100 mm y

25x150 mm, matraces de 1 L, viales de vidrio (5 mL), vasos de precipitación x 500 mL, tips punta fina, guantes de látex, hisopos de algodón, caldo Trypticase de soya, Agar Trypticase de soya, Agar MacConkey, Agar Mueller Hinton, caldo Mueller Hinton, extracto de levadura, Agar Base para fermentación (O/F), TSI, LIA, SIM. Tubos MacFarland 0,5; glicerol, agua bidestilada, tetrametilparafenileno diamina-HCl (oxidasa), discos de sensibilidad antibiótica: aztreonam (30 µg), imipenem (10µg), meropenem (10 µg), cefotaxima (30µg), ceftazidima (30µg), ceftriaxona (30 µg), ampicilina (10 µg/10 µg), amoxicilina-ácido clavulánico (30 µg/10 µg), sulfametoxazol-trimetoprim (23,75 µg /1,25 µg), Gentamicina (10 µg amikacina (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), Colistin (10 µg), piperacilina-tazobactam 100 µg/10 µg), tigeciclina (15 µg), levofloxacina (5 µg).

Procedimiento

Se evaluaron 58 cultivos de bacilos *Acinetobacter* spp., aislados de fuentes clínicas, desde tres Centros de Salud de Lima. Luego de identificar los cultivos por los métodos estándares microbiológicos (MacFaddin, 2003) se procedió a evaluar su resistencia antibiótica, la presencia de BLEE y su resistencia a los carbapenemes, como imipenem y meropenem.

1. Determinación de resistencia antibiótica: Se utilizó el método de difusión en disco, recomendado por la CLSI (2016). Se preparó una suspensión bacteriana correspondiente al 0,5 McFarland a partir de un cultivo desarrollado en Agar Trypticase de Soya. Embebiendo un hisopo con la suspensión se sembró masivamente sobre la superficie de Agar Mueller Hinton en placa y colocar los discos de sensibilidad: aztreonam (30 µg), imipenem (10µg), meropenem (10 µg), cefotaxima (30µg), ceftazidima (30µg), ceftriaxona (30 µg), ampicilina (10 µg), amoxicilina-ácido clavulánico (30 µg/10 µg), sulfametoxazol-trimetoprim (23,75 µg /1,25 µg), gentamicina (10 µg), amikacina (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), piperacilina-tazobactam (100 µg/10 µg), colistin (10 µg), tigeciclina (15 µg) y levofloxacina (5 µg). Incubamos las placas a 37°C por 24 horas. Los diámetros de los halos de inhibición deben ser comparados con lo establecido en las tablas de la CLSI (2014, 2016).

2. Producción de BLEE: De acuerdo a las recomendaciones de la CLSI (2014), las cepas que presentan halos de inhibición de 27 mm para aztreonam y cefotaxima, de 22 mm para ceftazidima y 25 mm para ceftriaxona, para uno o varios antibióticos probados son consideradas como sospechosas productoras de LEE, los que serían sometidos a las pruebas fenotípicas confirmatorias para la producción de BLEE. Para lo cual, utilizar el método recomendado por Jarlier, et al. (1988), procediendo de la misma manera que la técnica de difusión en disco, colocando en el centro de la superficie del medio un disco con amoxicilina / ácido clavulánico (30 µg /10 µg) y alrededor de este, a una distancia de 2,5 cm, colocar discos con cefotaxima (30 µg), ceftazidima (30 µg), ceftriaxona (30 µg) y aztreonam (30 µg). Sin embargo, ninguno de los cultivos expresó halos de inhibición sospechosos a BLEE, todos tuvieron halos con expresión de resistencia definida (< 20 mm).
3. Resistencia a Imipenem y Meropenem: Los cultivos considerados resistentes a imipenem son los que presenten una zona de inhibición ≤ 18 mm, como resistentes a un halo entre 19 a 21 mm como intermedio y a ≥ 22 mm como sensible mientras para meropenem es ≤ 14 mm como resistente, de 15 a 17 mm como intermedio y a ≥ 18 mm como sensible (CLSI, 2016).

Resultados

Fueron identificados 58 cultivos de *Acinetobacter* spp, basado en la prueba de O/F anteglucosa (no fermentadores), no móviles, cocobacilos gramnegativos, oxidasa negativa y catalasa positiva. Todos los cultivos provienen de casos de bacteriemia o septicemias desde pacientes con enfermedades previas e inmunosuprimidos. El perfil antibiótico de estos cultivos fueron mayormente de carácter multirresistente (Tabla 1 y Figura 1), observándose que todos ellos fueron resistentes a las cefalosporinas: ceftazidima, ceftriaxona y cefotaxima; a los betalactámicos combinados con inhibidores de betalactamasas: piperacilina-tazobactam, y amoxicilina-ácido clavulánico, además de ampicilina y aztreonam; a los Carbapenem: meropenem e imipenem, y también a la fluorquinolona ciprofloxacina, su mándose a todos ellos Sulfametoxazol-Trimetoprim. Mientras que en menor grado se manifestó la resistencia ante los aminoglucósidos como gentamicina (91%) y amikacina (45%); ante la fluorquinolona Levofloxacina (91%) y finalmente la tigeciclina (45%). Es importante resaltar la resistencia total (100%) de *Acinetobacter* a los

carbapenems, imipenem y meropenem como se indica en la Tabla 1. No se detectaron cultivos resistentes a Colistina.

Tabla 1. Perfil de resistencia antibiótica en *Acinetobacter* spp. (n=58)

Antibióticos	Resistencia antibiótica	
	n	%
Ceftazidima (CTZ))	58	100
Cefotaxime (CTX)	58	86
Ceftriaxona (CRO)	58	100
Ampicilina (AM)	58	100
Piperazilina-Tazobactam (TPZ)	58	100
Amoxicilina- Ac.Clavulánico (AMC)	58	100
Aztreonam (ATM)	58	100
Gentamicina (GE)	53	91
Amikacina (AK)	26	45
Imipenem (IPM)	58	100
Meropenem (MEM)	58	100
Ciprofloxacino (CIP)	58	100
Levofloxacino (LEV)	53	91
Sulfametoxazol Trimetoprim (SXT)	58	100
Tigeciclina (TGC)	26	45

Cefalosporinas: CTZ, CTX, CRO; Betalactámicos: AM, TPZ, AMC, ATM; Aminoglicósidos: GE, AK; Carbapenems: IPM, MEM; Quinolonas: CIP, LEV; Sulfanoamidas: SXT; Gliciliclinas: TGC. Tabla generada por el grupo de investigación.

Discusión

Los Bacilos Gramnegativos No Fermentadores (BGNF) están entre las bacterias más importantes patógenas oportunistas para el hombre, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. (Fariñas y Martínez, 2013), que fácilmente adquieren capacidad de resistencia antibiótica, comprometidas como causales de bacteriemias, neumonías y meningitis, especialmente, a pacientes convalescientes y/o inmunosuprimidos hospitalizados, como lo ocurrido en un brote nosocomial en España (Carballeira, 2015), producido por diferentes cepas de *Acinetobacter* resistentes a los carbapenems.

Los resultados observados en nuestro estudio ponen en evidencia la tendencia inexorable del incremento de la resistencia antibiótica de *Acinetobacter* spp., en

nuestro medio, donde se observa la multirresistencia, (MDR) definida como la no sensibilidad a un agente antibiótico en tres o más categorías antimicrobianos, la extensivamente droga resistencia (XDR), definida como la susceptibilidad solamente a una o dos categorías antimicrobianos y a la pandrogo resistencia (PDR), definida como la resistencia bacteriana en todas las categorías (Magiorakos et al., 2012), manifestada en la resistencia de los cultivos evaluados ante los betalactámicos, aminoglicósidos, quinolonas, además de los carbapenems y otros grupos, demostrándose la vertiginosa tendencia de *Acinetobacter* spp hacia la resistencia absoluta, observada ya en varias cepas de este microorganismo, señalado también por Fariñas, y Martínez (2013), en España, en el 2010.

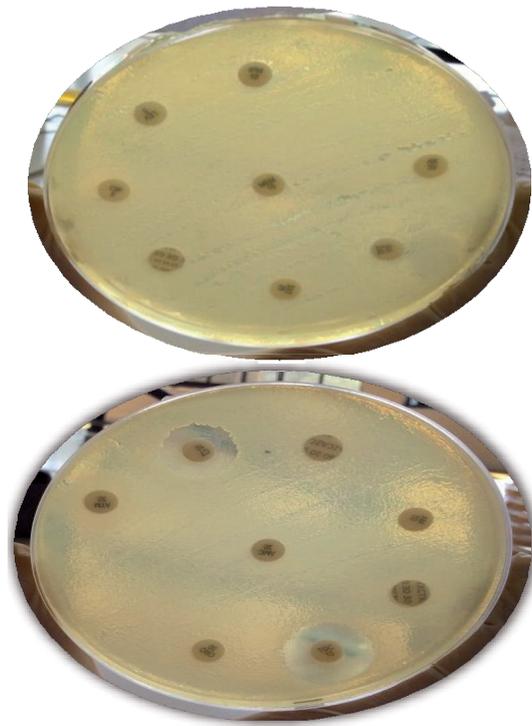


Figura 1. Multirresistencia antibiótica *Acinetobacter* spp.: Cultivos que muestran resistencia a los antibióticos probados, con ausencia de halos en unos y con ligero diámetro por debajo del rango, en otros.

El 94% de las cepas *Acinetobacter baumannii*, presentó multirresistencia y el 86% una resistencia extrema, resaltando que el 2% de estos cultivos tuvieron panresistencia, agotándose las alternativas para el tratamiento de las infecciones, causadas por esta bacteria, que se asocian a pacientes inmunosuprimidos debido a procesos quirúrgicos y enfermedades como cáncer, insuficiencia hepática crónica, insuficiencia renal y EPOC, poniendo en riesgo la vida del paciente.

Lamentablemente, el historial del incremento de la resistencia de esta bacteria en nuestros centros hospitalarios es significativo, es así que en el 2008, en Lima, Guerrero et al., reportaron la resistencia antibiótica de *Acinetobacter* spp., aislados de bacteriemias, a ceftriaxona, cefotaxima y aztreonam en más del 50%, a cefoxitina en 42,1%, ceftazidima 21%, imipenem 15,7% y meropenem 10,5%; mientras que en el presente estudio observamos que ante la mayoría de estos antibióticos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam, así como a imipenem y meropenem), *Acinetobacter* sp ya expresa resistencia del 100%.

Así mismo, en un centro salud de Lima, Muñoz (2018), en su trabajo de tesis, señala la resistencia antibiótica de *Acinetobacter* spp., aislados de pacientes oncológicos, durante el año 2016, un 81% de resistencia a meropenem y 80% a imipenem, 81% a ceftazidima,

68% a amikacina, 78% a gentamicina, 78% a piperacilin-tazobactam, 80% para ciprofloxacina, 78% para levofloxacina y 71% para cefepime; pero sensible a colistina, reporte que nos permite precisar los niveles de resistencia en la mayoría de los antibióticos con la tendencia al incremento, como se demuestra en los cultivos evaluados en nuestro estudio, donde la resistencia a los carbapenem (imipenem y meropenem) es ya el 100%, similar caso se observa con ceftazidima, piperacilina-tazobactam y ciprofloxacina; sin embargo, es pertinente señalar que el nivel de resistencia frente a amikacina en cepas de nuestro estudio fue menor (45%) y ante levofloxacina fue apreciablemente superior (91%).

Estos hechos también son corroborados con estudios realizados en Latinoamérica como Hart et al. (2010), en Cuba, que manifiesta su preocupación ante la diseminación e incremento de la resistencia antibiótica de *Acinetobacter baumannii*, cuando nos reporta que esta especie bacteriana fue resistente a ampicilina, ticarcilina-tazobactam (66,7%), ticarcilina-ácido clavulánico (98,6%); así también, Higgins et. al. (2010), en un estudio en 139 hospitales, de Europa, Asia, Suráfrica, Australia, Norteamérica y Latinoamérica, reportaron en *A. baumannii* (especie más frecuente de *Acinetobacter*) una resistencia a betalactámicos con inhibidores, a cefalosporinas de tercera generación (ceftazidime y ceftriaxona) y también a aminoglucósidos como

amikacina, cuyos reportes se acercan a los obtenidos en nuestro estudio.

Parra y Rada (2016), en Bolivia, señalan el incremento de la resistencia antibiótica por cultivos de *Acinetobacter*, desde el 2010 al 2014 que fue del 3% al 53%, resaltando el 91% de resistencia a ceftazidima, el 75% a amikacina, el 81% a ciprofloxacina, el 78% a ampicilina-sulbactam, el 79% a gentamicina, el 86% a sulfametoxazol trimetoprim, el 39% a imipenem y 43% a meropenem, cuya tendencia también fue observada en nuestro país desde el 2008 (Guerrero et al., 2008), a estos 2 últimos años, a través de lo reportado por Muñoz (2018), quien evaluó cepas aisladas entre 2015 y 2016 y en el presente estudio, aisladas en el 2018.

Al igual que las cefalosporinas, los carbapenems, son los antibióticos a los que ahora *Acinetobacter* presenta una frecuencia muy alta de resistencia y que en los últimos años ha incrementado, como Guerrero et al., (2008), en Lima, reportaron un poco más del 50% de resistencia de *Acinetobacter* a imipenem y meropenem, al igual que Muñoz (2018) con 81% de resistencia a estos antibióticos, comparado con nuestro estudio, hoy que ya alcanzó el 100% de resistencia a los carbapenems. Estos hechos también son reportados por autores de Latinoamérica como Rodríguez et al. (2010), en Argentina, quienes manifiestan que en el año 2002 la resistencia de *Acinetobacter* spp. a los carbapenems fue del 50% y en el 2008 se incrementó al 70%; por Hernández et al. (2010), quienes señalan la multiresistencia extendida a carbapenems (MDR-C) por parte de cepas de *Acinetobacter*, mientras que Hart et al. (2010), en Cuba, puntualiza el incremento en un lapso de ocho años del 82% de resistencia a imipenem y meropenem.

Todas estas evidencias transmiten una gran preocupación y un gran reto ante la necesidad de contar con alternativas nuevas para afrontar la lucha contra las enfermedades infecciosas, la OMS (2017) ya anunció esta gran alerta, específicamente ante *Acinetobacter*.

Conclusiones

- El perfil de resistencia presentado por *Acinetobacter* fue del 100% para ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima, piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina, meropenem, imipenem, ciprofloxacino, aztreonam, sulfametoxazol trimetoprim. Mientras que amikacina (45%), gentamicina (91%), levofloxacino (91%) y tegaciclina (45%).

- Los cultivos de *Acinetobacter* spp evaluados, presentaron el nivel de Extensiva droga resistencia (XDR) y con una gran tendencia al pan droga resistencia (PDR).
- Los cultivos de *Acinetobacter* spp., evaluados no presentaron BLEE. Todos ellos fueron resistentes a meropenem e imipenem.

Recomendaciones

- Establecer programas de vigilancia sobre la tendencia de la resistencia antibiótica de *Acinetobacter*
- Los periodos de estudio o investigación sobre la resistencia de esta bacteria deben ser más cortos y mantener la información entre los laboratorios de diferentes centros hospitalarios.
- Garantizar las condiciones de hospitalización de los pacientes inmunosuprimidos y ser rigurosos en los programas de control y prevención de las infecciones intrahospitalarias.
- Tomar atención en los controles de ambiente (aire y superficies) de las áreas de hospitalización.

Referencias

- Baquero F., Negri M.C., Morosini M.I., 1998. Antibiotic-selective environments. CID. 27: S5-11.
- Bayuga S., Ziana C., Sohni J., Della-Latla P., el Sadr W., and Larson E. (2006). Prevalence antimicrobial patherns of *Acinetobacter baumannii* on hands and nares of hospital personnel and patients: the iceberg phenomenon again. Heart lung 31:382-390
- Carballeira M, (2015). Estudio de un brote epidémico causado por distintas cepas de *Acinetobacter baumannii* multiresistente; Estudio de la epidemividad y virulencia. Instituto de investigación biomédica (INIBIC). Universidad de Coruña.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1997. Guidelines for the prevention of nosocomial pneumonia. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 47:1-70
- Chávez M, Gómez R., Cabrera C. y Esparza M. (2015). Patrones de resistencia a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* en un hospital de Colombia. An. Fac. Med. 76(1):21- 26

- Clinical Laboratory Standards Institute. (2014). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 10th ed. Approved standards. CLSI document M2-A8, Wayne PA.
- Clinical Laboratory Standards Institute. (2016). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing M100. Table 2B.2. *Acinetobacter* spp. M02, M07. Wayne PA.
- Cuéllar L; Vicente W. y Silva M. (2005). Cepas de *E. coli* y *Klebsiella* spp. productoras de betalactamasas de espectro extendido en aislamientos clínicos de infecciones intrahospitalarias en un Hospital Oncológico, en Perú. XIII Congreso de la Asociación Panamericano de Infectología. Caracas, Venezuela
- Fariñas M.C. y Martínez L. (2013). Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 31(6):402-409
- García, M. (2012). Relación de la resistencia antimicrobiana con la presencia de plásmidos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de pacientes internados del HNGAI. Tesis.
- Guerrero C.E., Guillén A., Díaz A. y Rojas R. 2008. "Resistencia a Carbapenemes en Bacilos Gramnegativos aislados de bacteriemias. *Fac. Tec. Med. - Instituto de Investigación UNFV.*
- Hernández A., García E., Yagué G. y Gómez J. (2010). *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev. Esp. Quimioter.* 23(21):12-19.
- Hart M., Espinosa F., Halley M.C., Martínez M.L. y Montes de Oca Z. (2010). Resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii*, aisladas de enero a marzo del 2010, en Hospital Clínicoquirúrgico Hermanos Ameijeras. *Rev. Cubana Med.* 49(3).
- Higgins et. al. (2010). Global spread of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*, 65:233-8.
- Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G. et al. 1988. Extended broad-spectrum - lactamases conferring transferable resistance to newer-lactam agents in *Enterobacteriaceae*: prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis* 10: 867-78
- Jawed A., Seifert H., Snelling A.M., Heritage J., & Hawkey P.M. (1998). Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces comparison of outbreak and sporadic isolates. *J.Clin.Microbiol.* 36:1938-1941.
- MacFaddin J.F. 2003. Pruebas Bioquímicas para la identificación de Bacterias de importancia clínica. 3ra. ed. Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.
- Mogiorakos A., Snrnvasan A., Carey R., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C., Harborth S., et.al. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 18(3):268-281.
- Muñoz Z. 2018. *Acinetobacter* spp multirresistente aislado de secreciones y Sangre en un hospital oncológico, Lima, 2015-2016. Tesis Esp. Microb. Unid. Posg. Fac. de Tecnología Médica. UNFV. Lima, Perú.
- Oliver A. 2004. Resistencia a carbapenemas y *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 22(5):259-61.
- OMS (2017). <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Parra D. y Rada J. (2016). Perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter* spp. en Hospital Municipal Boliviano-Holandés. *Rev. bol. ped.* 55(1).
- Quinn, J. 1998. Clinical strategies for serious infection: A North American perspective. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 31:389-395
- Rodríguez C.H., Nastro M., Weyland B., Losada M., Vay C. y Famiglietti A. (2010). Bacteriemias causadas por *Acinetobacter* spp. y resistencia a carbapenemes. *Act. Bioq.Clin. lationoam.* 44(2).

Suárez J., Katian J.N., Guzmán A.M. y Villegas .V. (2006).
Mecanismos de resistencia a carbapenemes
en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* y
Enterobacteriaceae y estrategias para su prevención
y control. Infect. 10(2)

Vanegas-Múnica J.M, Roncancio-Villamil G y Jiménez-
Quiceno J.N. 2014. *Acinetobacter baumannii*:
importancia clínica, mecanis- mos de resistencia
y diagnóstico. Rev. CES Med. 28(2): 233-246