

ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS CAUSANTE DE OSTEOMIELITIS AGUDA EN PACIENTES CRÍTICOS

Carbapenem-resistant acinetobacterbaumannii causing osteomyelitis in critical patients

Lilia Barboza¹, Henry Fernández², Leonardo Chacín², Pedro Briceño²,

Jesús Salas², Julio Ortiz².

¹Especialista en Ortopedia y Traumatología y Medicina del Deporte. Coordinador Docente de Postgrado LUZ,
²Médico Residente de postgrado en Ortopedia y Traumatología LUZ – IVSS
hyfa1985@gmail.com

RESUMEN

El *Acinetobacter baumannii* es un bacilo gram-negativo oportunista que infecta a pacientes gravemente enfermos. Los carbapenémicos han sido el tratamiento de elección para las infecciones ocasionadas por *A. baumannii* multiresistente; sin embargo, la bacteria ha desarrollado resistencia a dichos antibióticos. El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de osteomielitis por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Dr. Adolfo Pons. Se registraron 29 pacientes con diagnóstico de osteomielitis, 18 casos con infección por *Acinetobacter baumannii*, masculinos 72.2% y femenino 27.7%. Las edades con mayor frecuencia fueron mayores de 55 años. El segmento óseo más afectado fue la tibia. Más de la mitad de los pacientes presentaron como comorbilidad trauma multisistémico. La susceptibilidad a Tigeciclina fue 78,3%; seguido por Piperazilina/Tazobactam con un 73.3%. El porcentaje de resistencia a carbapenémicos fue de 59%. La combinación Colistina + Gentamicina presentó cura clínica en un 100% y cura microbiológica 80%. El conocimiento de los diversos aspectos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos de los antimicrobianos reseñados en el presente estudio puede ayudarnos a un correcto diagnóstico y tratamiento de las infecciones causadas por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos.

Palabras clave: Acinetobacter; carbapenémicos; osteomielitis

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is an opportunistic Gram-negative bacillus that infects severely ill patients. Carbapenems have been the treatment of choice for infections caused by *A. baumannii* multiresistant; however, the bacteria has developed resistance to these antibiotics. The aim of this study was to determine the incidence of osteomyelitis due to *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems in patients of the intensive care unit of the Hospital Dr. Adolfo Pons. There were 29 patients diagnosed with osteomyelitis, 18 cases with *Acinetobacter baumannii* infection, 72.2% male and 27.7% female. The ages with greater frequency were over 55 years. The most affected bone segment was the tibia. More than half of the patients presented as multisystem trauma comorbidity. The susceptibility to Tigecycline was 78.3%; followed by Piperaziline / tazobactam with 73.3%. The percentage of resistance to carbapenems was 59%. The combination Colistin + Gentamicin presented 100% clinical cure and 80% microbiological cure. Knowledge of the various epidemiological, clinical and microbiological aspects of the antimicrobials reviewed in this study can help us to correctly diagnose and treat infections caused by *A. baumannii* resistant to carbapenems.

Keywords: Acinetobacter; carbapenems; osteomyelitis

INTRODUCCIÓN

La osteomielitis es un proceso infeccioso que involucra el tejido óseo cortical y/o trabecular, periostio y medular, provocado por microorganismos

Recibido: 16/07/2017. Aceptado: 12/10/2017

bacterianos, virales, hongos o parásitos, alterando su morfología, fisiología y resistencia. Su patogenia puede ser por vía hematogena, inoculación directa y por contigüidad. Según el tiempo de evolución se clasifica en aguda cuando es menor a 15 días, subaguda de 15-21 días y crónica mayor a 21 días. Existen factores que condicionan mayor susceptibilidad a presentar osteomielitis como lo son la inmunosupresión producido por diversas causas como el paciente críticamente enfermo, infección por HIV y sepsis) (Abbo, 2005).

El *Acinetobacter baumannii* es un bacilo gram-negativo oportunista que infecta a pacientes gravemente enfermos, principalmente con neumonía asociada al uso del respirador y bacteriemia, es un patógeno cada vez más frecuente en nuestros hospitales como causa de infecciones de las vías aéreas, urinarias y bacteriemia. Su presencia en las unidades de cuidados intensivos reviste especial gravedad, pues afecta pacientes con enfermedades concomitantes, inmunocomprometidos o sometidos a procedimientos invasivos, lo que origina altos porcentajes de morbi-mortalidad (Awley, 2009).

El manejo de las infecciones causadas por *A. baumannii* es complejo debido a que presentan diversos mecanismos de resistencia intrínsecos y adquiridos, como son la producción de beta-lactamasas, la poca permeabilidad y las bombas de expulsión (Cisneros, 1996).

Los carbapenémicos han sido el tratamiento de elección para las infecciones ocasionadas por *A. baumannii* multiresistente; sin embargo, la bacteria ha desarrollado resistencia a dichos antibióticos, lo que complica aún más el tratamiento de las infecciones que ocasiona. La resistencia de *A. baumannii* a los carbapenémicos está mediada principalmente por enzimas que degradan el antibiótico llamadas carbapenemasas, específicamente las carbapenemasas de clase D u oxacilinasas, como OXA-23, OXA-24, OXA-51 y OXA-58, algunas de las cuales están asociadas con elementos de inserción, como el ISAba1, que actúan como promotores de la transcripción (Coyne, 2011).

Conceptualmente se definen como multi-resistentes aquellas cepas de *A. baumannii* (AB-MR) que sólo preservan susceptibilidad a carbapenémicos, amikacina, sulbactam y minociclina, y como *A. baumannii* pan-resistentes (AB-PR) a las cepas que son además resistentes a carbapenémicos y que regularmente son sólo susceptibles a polimixinas como colistín. Existen reportes recientes de AB-PR resistentes a colistín (Eis, 2003).

La aparición de resistencia a los carbapenémicos reduce las opciones terapéuticas. Además, la utilización de tratamientos empíricos inapropiados ejerce una presión selectiva que favorece la eliminación de las bacterias sensibles y el crecimiento más la diseminación de las resistentes, lo que resulta en períodos de hospitalización prolongados, tasas de mortalidad altas y mayores costos en la atención hospitalaria (Gordon, 2010).

A nivel mundial, la detección de este mecanismo de resistencia en *A. baumannii*, es cada vez más frecuente. En Latinoamérica, países como Argentina, Bolivia, Brasil y Colombia han reportado casos aislados de *A. baumannii* que presentan carbapenemasas tipo OXA. En Venezuela en el año 2009 se registró un 41,4% de *A. baumannii* resistentes a imipenem y meropenem respectivamente en pacientes hospitalizados, sin embargo aún no se han documentado brotes hospitalarios de *A. baumannii* resistentes a estos antimicrobianos; la presente investigación es uno de los pocos trabajos realizados en Venezuela con el fin de determinar la incidencia de osteomielitis ocasionadas por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes críticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Adolfo Pons del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), en Maracaibo, estado Zulia.

Se planteó como objetivo general determinar la incidencia de osteomielitis por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Dr. Adolfo Pons; y los siguientes objetivos específicos:

- Identificar las características socio-demográficas de la muestra
- Analizar la susceptibilidad de los antimicrobianos al *Acinetobacter baumannii*.
- Relacionar el tratamiento aplicado con los resultados clínicos y microbiológicos.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal, en pacientes críticos con diagnóstico de osteomielitis por *A. baumannii* en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Adolfo Pons del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) en Maracaibo (Venezuela) durante el periodo Enero 2015 a Enero 2017.

Para ello se seleccionaron 18 pacientes con diagnóstico clínico, radiológico y anatomopatológico.

co de osteomielitis ocasionadas por *Acinetobacter baumannii* ingresados en unidad de cuidados intensivos, en edades comprendidas ≥ 18 a ≤ 75 años, ambos sexos. Se excluirán aquellos pacientes con osteomielitis por otras causas y que no deseen participar en el estudio.

Se realizó un formato de recolección de datos epidemiológicos, clínicos, paraclínicos; los cuales se expresaron como sus valores absolutos y porcentajes, utilizando para su análisis el programa informático Primer 3.01 realizando la prueba comparación de proporciones, con un nivel de significancia estadística $<0,05$.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se registraron 29 pacientes con diagnóstico de osteomielitis en la Unidad de Cuidados Intensivos, de los cuales 18 casos que representan el 62.0% con infección por *Acinetobacter baumannii*. Predominó el sexo masculino con 13 (72.2%) pacientes en relación al femenino con 5 (27.7%) pacientes con una razón de 2:1. Los grupos de edades con mayor frecuencia fueron >55 años (44.4%) y 15 A 30 años con un 27.7%. El segmento óseo más afectado fue la tibia (38.8%), el uso de antibióticos se registró en 88.8% ($n=16$) de los pacientes. La estancia hospitalaria en promedio fue mayor de una semana (94.4%) (Tabla 1). Más de la mitad de los pacientes presentan como comorbilidad trauma multisistémico (55.5%). (Tabla 2).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos.

Característica	n	(%)
Sexo		
Femenino	5	27.7
Masculino	13	72.2
Edad (años)		
<15	3	16.6
15-30	5	27.7
31-55	2	11.1
>55	8	44.4
Estancia hospitalaria (semanas)		
≤ 1	1	5.5
> 1	17	94.4
Uso de antibióticos en los últimos 6 meses		
Sí	16	88.8
No	2	11.1
Localización de la osteomielitis		
Húmero	2	11.1
Radio	1	5.5
Fémur	4	22.2
Tibia	7	38.8
Calcáneo	2	11.1
Metatarso	1	5.5
Metacarpo	1	5.5

Fuente. Elaboración propia. (2017)

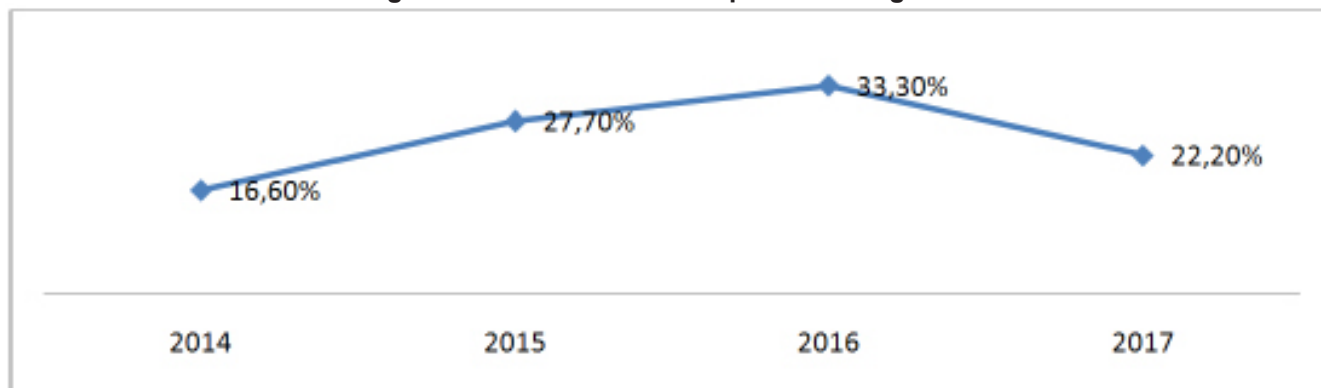
Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con osteomielitis por *Acinetobacterbaumannii* resistente a carbapenémicos.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Trauma	10	55.5
Diabetes mellitus	1	5.5
Enfermedad cardiovascular	1	5.5
Cáncer	1	5.5
Insuficiencia renal crónica	2	11.1
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	5.5
Quemadura	2	11.1
Total	18	100

Fuente. Elaboración propia. (2017)

Encontramos aumento de la incidencia del número de pacientes a lo largo del tiempo, con una mayor incidencia en el año 2016 con un total de 6 casos (33.3%), seguidos por el año 2015 con 5 casos (27.7%) (Figura 1).

Figura 1. Distribución de los pacientes según el año



Fuente. Elaboración propia. (2017)

El perfil de susceptibilidad de *A. baumannii* en muestras de secreción, 84.5% de las cepas se mostró susceptible a colistina. La susceptibilidad a Tigeciclina fue 78,3%; seguido por Piperazilina/tazobactam con un 73.3% con menor susceptibilidad a imipenem y meropenem (41.0%). El porcen-

taje de resistencia a meropenem e imipenem fue de 59%. (Tabla 3), de acuerdo al tratamiento empleado encontramos que la combinación Colistina + Gentamicina presentó cura clínica en un 100%, Cura microbiológica 80% siendo superior a la monoterapia con colistina. (Tabla 4)

Tabla 3. Susceptibilidad a antimicrobianos del *Acinetobacterbaumannii* según años de estudio.

Antibióticos	Porcentaje de susceptibles por año (número de casos)				
	2014 (n:3)	2015 (n:5)	2016 (n:6)	2017 (n:4)	Total (n:18)
Meropenem	66.6	40.0	16.6	-	41.0
Imipenem	66.6	40.0	16.6	-	41.0
Ampicilina/ sulbactam	-	-	-	-	-
Amoxicilina	-	-	-	-	-
Amikacina	33.3	20.0	-	-	26.6
Gentamicina	33.3	20.0	-	-	26.6
Cefepime	33.3	40.0	-	-	36.6

Fuente. Elaboración propia. (2017)

Piperazilina/ tazobactam	66.6	80.0	-	-	73.3
Ciprofloxacina	33.3	20.0	-	-	26.6
Levofloxacina	33.3	20.0	-	-	26.6
Tetraciclina	-	-	-	-	-
Polimixina B	-	-	-	-	-
Cefepime	33.3	-	-	-	33.3
Ceftazidima	33.3	-	-	-	33.3
Tigeciclina	100.0	80.0	83.3	50.0	78.3
Colistina	100.0	80.0	83.3	75.0	84.5

Fuente. Elaboración propia. (2017)

Tabla 4. Tratamiento aplicado y resultado

Opciones de Terapia(N° Casos)	Resultados
Colistina (n:4)	*Cura clínica 75% **Cura microbiológica 50%
Colistina + Gentamicina (n:5)	*Cura clínica 100% **Cura microbiológica 80%
Tigeciclina (n:3)	*Cura clínica 66.6% **Cura microbiológica 33.3%
Tigeciclina + Gentamicina (n:4)	*Cura clínica 75% **Cura microbiológica 50%
Trimetoprim + sulfametoxazol + Gentamicina (n:2)	*Cura clínica 50% **Cura microbiológica 50%

*Cura clínica: ausencia de signos de flogosis, tumefacción, fistulas.

**Cura Microbiológica: cultivos negativos, VSG-PCR negativos.

Fuente. Elaboración propia. (2017)

DISCUSIÓN

El *Acinetobacterbaumannii* es un patógeno que con frecuencia causa infecciones como la neumonía nosocomial asociada al respirador y la bacteriemia, los resultados de este estudio evidenciaron su presencia en casos de osteomielitis resistente a carbapenémicos.

Cabe destacar las diferencias en torno a la frecuencia con que el microorganismo se asocia a infecciones. En el presente estudio se relacionó más con osteomielitis, mientras que, en otros estudios llevados a cabo en el país, *A. baumannii* se ha registrado con mayor frecuencia como agente causal de neumonía y bacteriemia.

El primer brote de AB-MR comunicado en la literatura científica, que corresponde a una serie de 59 pacientes en Nueva York E.U.A., data de 1999. Hsueh y cols., reportaron en 2002 una serie de 79 pacientes con AB-PR. En Chile, Diomedi y cols., comunicaron en 2002 el primer aislado clínico chileno de AB-PR. En nuestro estudio hemos identificado 18 casos desde el año 2014 hasta la actualidad de los cuales el 59% son AB-MR.

Cisneros y cols., comunicaron la evaluación de resultados relativos a 79 pacientes con bacteriemia por *A. baumannii*. Veintiún pacientes fueron tratados inapropiadamente según los resultados de la susceptibilidad, 8 fueron tratados con ampicilina/ sulbactam y 42 con imipenem, con tasa de respuesta de 83 y 88% respectivamente. Otros 8 pacientes fueron tratados con ceftazidima (n = 7) o netilmicina (n = 1). El 99% de los pacientes tenía aislados resistentes a imipenem, mientras que sólo 7 % era resistente a ampicilina/sulbactam.

Awley y cols comunicaron el caso de un paciente de 52 años con infección por *A. baumannii*. La cepa era resistente a amikacina e imipenem. El paciente recibió ampicilina/sulbactam durante 35 días de terapia, la infección se resolvió sin efectos adversos. Nuestro estudio reporta resistencia en un 100% al tratamiento con ampicilina/sulbactam y más de un 50% a las cefalosporinas.

La tigeciclina, ha mostrado una estupenda actividad in vitro frente a *A. baumannii*. En 155 cepas de distintas colecciones internacionales de seguimiento de resistencia, tigeciclina fue activa en 98,7%, en cepas clínicas de AB-MR, de las cuales 72% eran

resistentes a imipenem (AB-PR), todas fueron susceptibles a tigeciclina (Martín, 2003); sin embargo, en nuestro estudio se evidencia disminución hasta en un 50% de la susceptibilidad.

En este trabajo, las infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos presentaron un comportamiento similar a lo descrito en los estudios de epidemiología a nivel mundial, en lo que se refiere al predominio de esta bacteria en pacientes con enfermedades concomitantes, antecedentes de hospitalización y uso previo de antibióticos, específicamente de carbapenémicos en casi la mitad de los pacientes. Teniendo en cuenta que esta característica se considera un factor de riesgo independiente para la infección por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, es necesario establecer políticas sobre el uso de antibióticos para controlar la aparición de cepas resistentes.

Todas las infecciones fueron ocasionadas en la unidad de cuidados intensivos con porcentajes elevados de resistencia a la mayoría de los antibióticos disponibles, lo que limita sustancialmente las opciones terapéuticas y hace necesario emplear tratamientos combinados que puedan tener un efecto sinérgico para el control de la infección que, sin embargo, no siempre tienen éxito.

CONCLUSIONES

En conclusión, es importante considerar *A. baumannii* resistente a carbapenémicos como agente etiológico de la osteomielitis en pacientes críticos, es claro que en algunas ocasiones este microorganismo puede ser un contaminante; sin embargo, dada la dificultad del tratamiento y la facilidad con que se disemina, el personal de salud debe orientar sus esfuerzos hacia el diagnóstico clínico adecuado, el tratamiento óptimo y las medidas de prevención de brotes, especialmente en lo relacionado con el uso de antibióticos.

Actualmente se atraviesa una situación socioeconómica que afecta todos los niveles de salud, dificultando a las instituciones públicas cumplir a cabalidad terapias antibióticas regulares y protocolos paraclínicos (reactantes de fase aguda, cultivos, antibiogramas) que aseguren un tratamiento adecuado; esto puede elevar la incidencia de resistencia antimicrobiana de manera significativa a corto y mediano plazo.

El conocimiento de los diversos aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y de los

antimicrobianos reseñados en el presente estudio puede ayudarnos a un correcto diagnóstico y tratamiento de las infecciones causadas por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. (2005). *Emerg Infect Dis*; 11: 22-9.
- Awley, Boucher H, Talbot G, Bradley J, Edwards J, Gilbert D, Rice L. (2009). Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*; 48:1-12. <http://dx.doi.org/10.1086/595011>
- Cisneros J, Reyes M, Pachón J, Becerril B, Caballero F, García-Garmendia J. (1996). Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis*; 22: 1026-32.
- Coyne S, Courvalin P, Périchon B. (2011). Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother*; 55:947-53. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01388-10>
- Eis A, Luz D, Tognim M, Sader H, Gales A. (2003). Polymyxin-resistant *Acinetobacter* spp. isolates: what is next? *Emerg Infect Dis*; 9: 1025-7.
- Gordon N, Wareham D. (2010). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*; 35:219-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.024>
- Jiménez-Mejías M, Becerril B, Márquez-Rivas F, Pichardo C, Cuberos L, Pachon J. (2000). Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with intravenous colistin sulfomethate sodium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 19: 970-1.
- Martín-Lozano D, Pichardo C, Pachón-Ibáñez M, Jiménez-Mejías M, Rodríguez-Hernández M, Llanos A. (2003). Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) against multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*; 9 (1): 181. P807.
- Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela. Nota técnica Número 38: Resistencia bacteriana a los antibióticos. La epidemia silenciosa. Disponible en: http://www.rscmv.org.ve/pdf/nota_tecnica38.pdf.
- Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R. (1999). Nosocomial infections in medical inten-

- sive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med; 27: 887-92.
- Torres H, Vázquez E, Yagüe G, Gómez J. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: (2010). Clinical update and new highlights. Rev Esp Quimioter; 23:12-9.
- Woodford N, Turton J, Livermore D. (2011). Multiresistant Gram-negative bacteria: The role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev; 35:736-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00268>.