



**TRABAJO DE FIN DE GRADO CURSO**  
**2022-2023**

---

***Acinetobacter baumannii* resistente**  
**a carbapenémicos**

---

**Alumnas:**

Claudia Báez Marrero, Grado en Medicina  
Cristina Pacheco Bautista, Grado en Medicina  
Universidad de La Laguna

**Tutora:**

María de los Ángeles Arias Rodríguez  
Área de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Universidad de La Laguna

## ÍNDICE DE TRABAJO.

1. Resumen/abstract .....	3-4
2. Introducción .....	5-8
3. Justificación .....	8
4. Objetivos .....	8
5. Materiales y métodos .....	8-9
6. Resultados y discusión .....	9-19
7. Conclusiones .....	19-20
8. ¿Qué he aprendido durante este TFG? .....	20
9. Bibliografía .....	21- 26

## 1. Resumen.

**Introducción:** *Acinetobacter baumannii* es un patógeno nosocomial de gran importancia por su capacidad de sobrevivir sobre diferentes superficies en los hospitales y su habilidad para desarrollar mecanismos de resistencia. Es responsable de infecciones graves, y en ocasiones mortales, especialmente en unidades de cuidados intensivos y de quemados, estando su tratamiento cada vez más limitado, por lo que su resistencia frente a los carbapenémicos constituye una preocupación mundial.

**Objetivo:** el objetivo principal de esta revisión es profundizar en la importancia de esta bacteria multirresistente a nivel hospitalario.

**Material y métodos:** se realizó una revisión bibliográfica de los estudios publicados sobre *A. baumannii* resistente a carbapenémicos desde el año 2013 al 2023 a través de Medline, La búsqueda se dividió en tres bloques principales: mecanismos de resistencia, epidemiología y medidas de prevención y control.

**Resultados:** diversos estudios resaltan una alta prevalencia hospitalaria de *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos, teniendo especial importancia como mecanismo de resistencia, la síntesis de carbapenemasas de clase D (OXA), siendo la OXA-23 la más frecuente a nivel mundial.

Esta bacteria se encuentra en reservorios hospitalarios y es capaz de colonizar e infectar a pacientes hospitalizados en estado grave, en UCI o Unidades de Quemados, generando en ellos neumonías y bacteriemias entre otros.

Las medidas preventivas van encaminadas a evitar y controlar los brotes y se basan en una correcta administración antimicrobiana, realizar cultivos de vigilancia activa y medidas de control de la infección (higiene de las manos, limpieza, educación, precaución de contacto, etc.).

**Conclusión:** es de gran importancia controlar la transmisión y buscar medidas eficaces de prevención de *Acinetobacter baumannii* debido al alto riesgo que posee de producir graves consecuencias tanto en pacientes ingresados como en el personal sanitario.

**Palabras clave:** *Acinetobacter baumannii*, carbapenémicos, mecanismos de resistencia, epidemiología, prevención.

**Abstract:**

**Introduction:** *Acinetobacter baumannii* is a nosocomial pathogen of great importance due to its ability to survive on different surfaces in hospitals and its ability to develop resistant mechanisms. It is the cause of serious and fatal infections, especially in intensive care and burnt units, with increasingly limited treatment. Its resistance to carbapenems is a worldwide concern.

**Objective:** The main objective of this review is to understand the importance of this multidrug resistant bacterium in hospitals.

**Material and methods:** We carried out a bibliographic review of the studies published on *A. baumannii* resistant to carbapenems from 2013 to 2023 through Medline. The research was divided into three main blocks: resistance mechanisms, epidemiology, and prevention measures and control.

**Results:** Several investigation researchs highlight a high hospital prevalence of *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems. The synthesis of class D carbapenemases (OXA), with OXA-23 being the most frequent worldwide, is one of the most important mechanisms of resistance.

This bacterium is found in hospital reservoirs and is capable of colonizing and infecting hospitalized patients in serious conditions, in ICUs or Burn Units, generating pneumonia and bacteremia among others.

Preventive measures can help to avoid and control outbreaks and are based on proper antimicrobial administration, active surveillance cultures, and infection control measures (hand hygiene, cleanliness, education, contact precaution, etc.).

**Conclusion:** it is important to control the transmission of *Acinetobacter baumannii* and search for effective prevention measures due to its high risk of producing serious consequences both in hospitalized patients and in health personnel.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, carbapenems, resistance mechanisms, epidemiology, prevention.

## 2. Introducción.

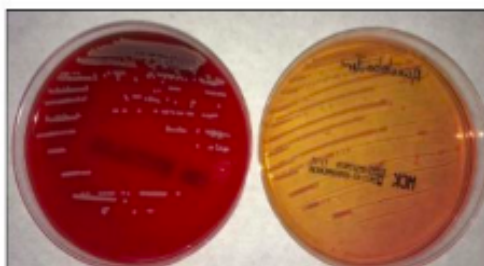
La resistencia a antibióticos está aumentando a nivel mundial de una forma preocupante en ciertas cepas bacterianas. Los carbapenémicos hace años eran considerados antimicrobianos de último recurso, pero debido a la rápida aparición en los últimos años de bacterias multirresistentes a varios grupos de antibióticos, se han convertido en la primera o incluso en la única opción de tratamiento para determinadas infecciones (1).

*Acinetobacter baumannii* forma parte del grupo de bacterias denominado “ESKAPE”, que se caracteriza por desarrollar resistencias con facilidad y producir infecciones graves, y que comprende las especies bacterianas de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp., (2).

*A. baumannii* es un patógeno nosocomial, Gram negativo oportunista, que en la mayoría de los casos es responsable de causar neumonías y bacteriemias, aunque también puede ocasionar infecciones del tracto urinario (ITUS), meningitis, e infecciones de herida. (3, 4) Aunque se considera un organismo de baja virulencia, destaca su alta capacidad de adaptación al medio, ya que puede sobrevivir a condiciones extremas, como los cambios de pH entre otros, lo que hace que sea difícil de erradicar en el ambiente de las unidades de cuidados intensivos y de grandes quemados (3). Además, tiene predilección por aquellos pacientes con estado de salud debilitado, en los que la integridad de las barreras de protección está comprometida y/o en los que hay una alteración de su flora bacteriana normal, puesto que el *Acinetobacter spp* se considera parte de la flora normal de la piel, mucosas y faringe (3, 5).

A nivel de cultivo en el laboratorio, se observa que las colonias de este patógeno en placas de agar sangre muestran formas y tamaños típicos, siendo incoloras (blancas o de color crema), lisas o mucoides (cuando hay cápsula). En el agar MacConkey las colonias son de un color lavanda claro que indica que no es fermentador de la lactosa (6). En la Figura 1 podemos observar el crecimiento de esta especie en estos dos medios de cultivo.

**Figura 1:**  
**Crecimiento en Agar MacConkey (derecha) y en sangre (izquierda)**



Fuente: Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, ULL.

La incidencia anual mundial del *Acinetobacter baumannii* es de aproximadamente 1.000.000 casos, siendo un 50% de ellos resistentes a múltiples antibióticos, incluidos los carbapenémicos (4). Desde el año 1970 se documentó la aparición de estas resistencias, por lo que hoy en día las opciones de tratamiento para las infecciones por esta bacteria multirresistente son limitadas e incluso inexistentes. De hecho, *A. baumannii* resistente a los carbapenémicos (CRAB) figura como prioridad número 1, en una lista publicada por la OMS en 2017, de 12 bacterias resistentes a los antibióticos que representan la mayor amenaza para la salud pública, haciendo incidir aún más en la importancia global de las infecciones causadas por el CRAB (7). A continuación, podemos ver la lista mencionada en la Tabla 1.

**Tabla 1:**  
**Lista de la OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos**

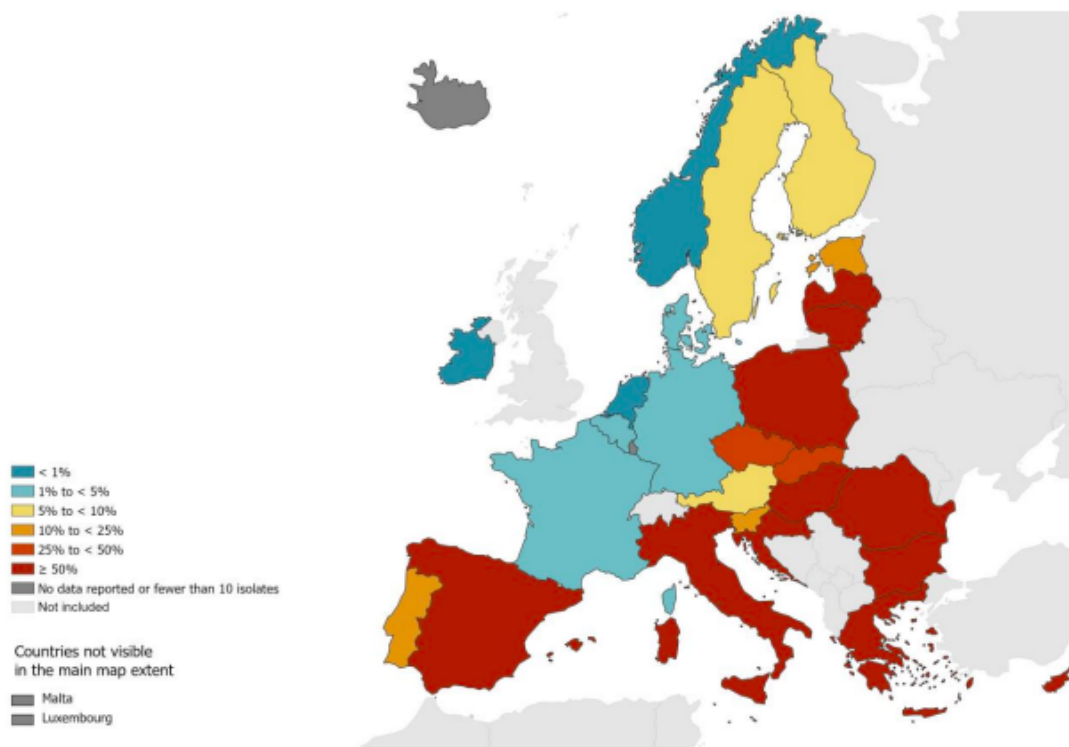
---

Lista de patógenos prioritarios de la OMS para I+D de nuevos antibióticos
<b>Prioridad 1: CRÍTICA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● <i>Acinetobacter baumannii</i>, resistente a carbapenémicos</li><li>● <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, resistente a carbapenémicos</li><li>● <i>Enterobacteriaceae</i>, resistente a carbapenémicos, productora de ESBL</li></ul>
<b>Prioridad 2: ALTA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● <i>Enterococcus faecium</i>, resistente a vancomicina</li><li>● <i>Staphylococcus aureus</i>, resistente a la meticilina, intermedio y resistente a la vancomicina</li><li>● <i>Helicobacter pylori</i>, resistente a la claritromicina</li><li>● <i>Campylobacter spp.</i>, resistente a fluoroquinolonas</li><li>● <i>Salmonellae</i>, resistente a las fluoroquinolonas</li><li>● <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, resistente a las cefalosporinas, resistente a la fluoroquinolona</li></ul>
<b>Prioridad 3: MEDIA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● <i>Streptococcus pneumoniae</i>, no sensible a la penicilina</li><li>● <i>Haemophilus influenzae</i>, resistente a la ampicilina</li><li>● <i>Shigella spp.</i>, resistente a fluoroquinolonas</li></ul>

---

Se han observado diversas poblaciones de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en todo el mundo. Atendiendo a los datos proporcionados por la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, se sabe que el porcentaje de *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenémicos varió en su prevalencia dentro de diversos países de la Unión Europea en 2020, dando datos desde resistencias < 1% en 3 de los 38 países (Irlanda, Países Bajos y Noruega), hasta porcentajes mayores o superiores 50% en 21 países, principalmente en el sur y norte de Europa y entre estos países se encuentra España (8). Esta distribución se observa en el mapa de la Figura 2.

**Figura 2:**  
***Acinetobacter* spp. Porcentaje de aislados invasivos con resistencia a carbapenémicos (imipenem y/o meropenem), por país, Región Europea de la OMS, 2020**



Fuente: ECDC, 2022

En cuanto a los principales mecanismos evasores de los medicamentos que poseen, estos son: la escasez y el pequeño tamaño de las porinas de su membrana externa y la expresión de bombas de eflujo y de ciertas beta - lactamasas entre otros. (2, 9)

Sin embargo, es necesario investigar más para poder comprender los factores que hacen que CRAB se propague con tanta facilidad globalmente, para introducir medidas que permitan controlar e incluso reducir su diseminación y evitar que se vuelva un patógeno intratable (2).

### **3. Justificación.**

Los carbapenémicos son una terapia importante para infecciones intrahospitalarias graves y para el tratamiento de pacientes afectados por organismos multirresistentes, específicamente *Acinetobacter baumannii*. Sin embargo, el aumento global de *A. baumannii* resistente a los carbapenémicos amenaza significativamente la salud pública. Por lo tanto, es necesario comprender mejor este patógeno para desarrollar nuevas estrategias de control y tratamiento para limitar la propagación de estas bacterias en el entorno hospitalario.

### **4. Objetivos.**

#### General:

Conocer la importancia a nivel hospitalario de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos.

#### Específicos:

- 1) Conocer los mecanismos de resistencia a los carbapenémicos, así como los factores que determinan su virulencia.
- 3) Conocer la epidemiología de estas bacterias a nivel hospitalario.
- 4) Conocer las principales medidas preventivas para evitar su transmisión a nivel hospitalario.

### **5. Material y métodos.**

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sobre *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos a nivel hospitalario a través de la base de datos Medline, haciendo uso de la plataforma Pubmed.

**Los criterios de inclusión fueron:** Artículos en español e inglés de la base de datos PubMed, que pudiésemos disponer completos, publicados entre 2013 y 2023. Incluimos artículos de revisión y originales.



**Los criterios de exclusión fueron:** No disponer del artículo completo, que no guardaran relación con el tema a tratar, de poco interés o repetidos.

Se emplearon los siguientes filtros de búsqueda:

### 1) MECANISMO DE RESISTENCIA A CARBAPENÉMICOS

- **Palabras clave:** *Acinetobacter baumannii*; carbapenemase inhibitors; carbapenemases; drug resistance; resistance detection; virulence factors.

### 2) EPIDEMIOLOGÍA DE *ACINETOBACTER BAUMANNII*.

- **Palabras clave:** *Acinetobacter baumannii*, epidemiology, risk factors, reservoir, infections.

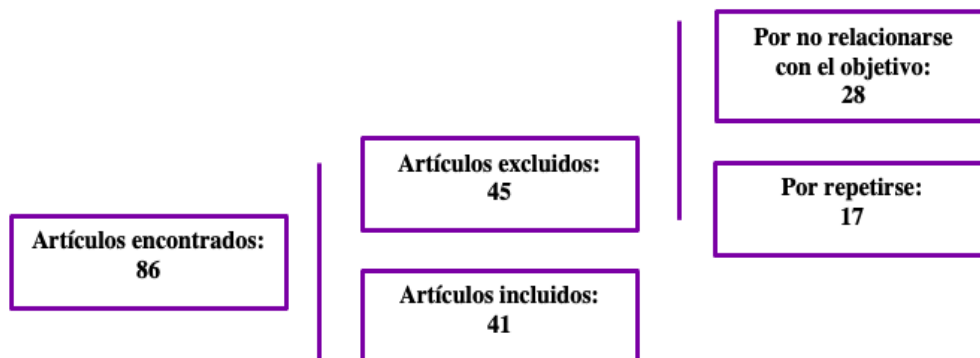
### 3) PREVENCIÓN DE *ACINETOBACTER BAUMANNII*

- **Palabras clave:** *Acinetobacter baumannii*. Prevention and Control. Cross Infection.

## 5. Resultados y discusión.

Los resultados de la búsqueda se observan en la Figura 3, donde se observa como de 86 artículos que cumplían los criterios de inclusión finalmente se incluyeron 41.

**Figura 3. Resultados de la búsqueda de artículos.**



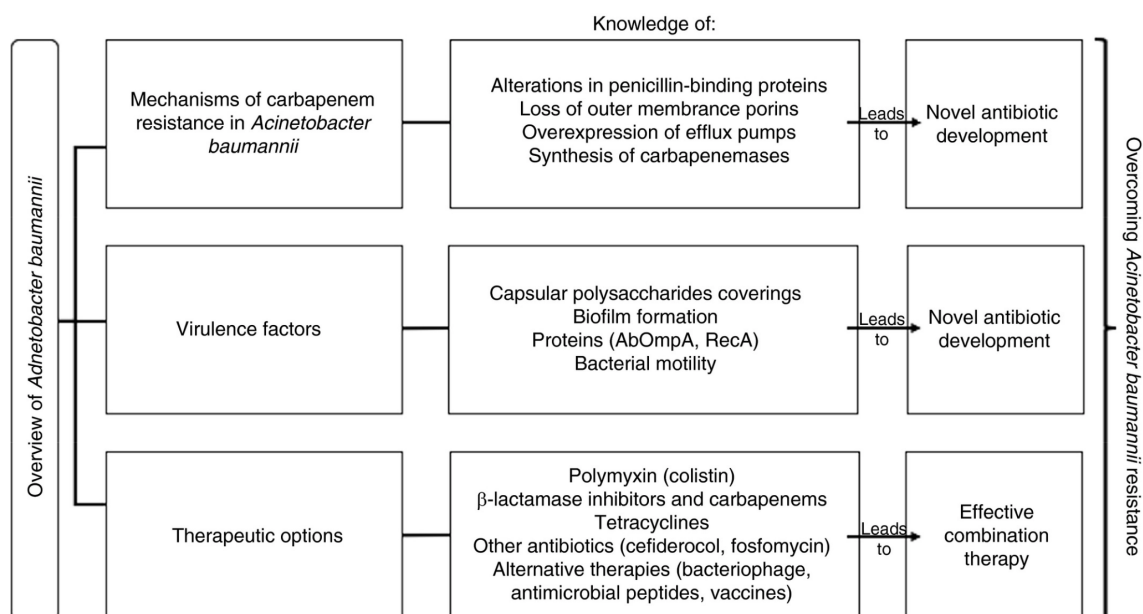
### 5.1 Mecanismos de resistencia a carbapenémicos.

En los últimos años, la *A. baumannii* resistente a los carbapenémicos (CRAB) ha sido catalogada como un "patógeno de máxima prioridad" por la Organización Mundial de la Salud para descubrir nuevos antimicrobianos. Por lo que el conocimiento de los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos apoyará este esfuerzo (7,10).

Los carbapenémicos son agentes antimicrobianos importantes en el tratamiento de infecciones nosocomiales, ya que tienen el espectro de actividad más completo y la potencia más destacada contra bacterias grampositivas y gramnegativas (1). Estos han sido el pilar de la terapia antimicrobiana contra las infecciones por *A. baumannii* desde 1990. Desafortunadamente, desde que se identificó el primer *A. baumannii* que mostró resistencia a carbapenem en 1991, ha habido un aumento global en la cantidad de cepas de *A. baumannii* que han adquirido resistencia a estos fármacos antimicrobianos (11).

La *Acinetobacter baumannii* tiene cuatro mecanismos importantes para combatir los carbapenémicos, que incluyen: alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina, pérdida de porinas de la membrana externa, sobreexpresión de bombas de eflujo y síntesis de  $\beta$ -lactamasas hidrolizantes de carbapenem (carbapenemasas) (9, 12). La Figura 4 (13) describe algunas características de *A. baumannii* incluidos sus factores de virulencia, sus mecanismos de resistencia a los carbapenémicos y las diferentes opciones de tratamiento (14).

**Figura 4: Resumen de características importantes de *Acinetobacter baumannii*, como sus factores de virulencia y mecanismos de resistencia a carbapenémicos, así como opciones terapéuticas importantes para disminuir la frecuencia y las posibilidades de brotes causados por este patógeno ( Lee *et al.* . 2017) (13)**



Sin embargo, es necesario investigar más para poder comprender los factores que hacen que CRAB se propague con tanta facilidad globalmente, para introducir medidas que

permitan controlar e incluso reducir su diseminación y evitar que se vuelva un patógeno intratable (2).

#### Alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina (PBP)

El mecanismo de resistencia a los carbapenémicos entre las cepas de *A. baumannii* se asocia con una menor afinidad por el fármaco debido a la regulación a la baja de las PBP. Sin embargo, aunque las mutaciones que modifican el nivel de producción o la afinidad de unión de las PBP conducen a la resistencia en los antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos, el papel de la PBP se asocia solo con un bajo nivel de resistencia a los carbapenémicos en *A. baumannii* (14).

#### Pérdida de porinas de la membrana externa

Este mecanismo de resistencia está relacionado con la impermeabilidad de la membrana debido a la expresión reducida o mutación en porinas. Los canales de porina y las proteínas de membrana externa (OMP) son responsables del transporte de agentes antimicrobianos al interior de la célula (15). Hay varias OMP que están asociadas con el transporte de  $\beta$ -lactámicos a través de la membrana de *A. baumannii* y, por lo tanto, la insensibilidad a los carbapenémicos. La aparición de resistencia a los carbapenémicos en *Acinetobacter baumannii* se relaciona con la pérdida de una proteína de la membrana externa (OM) denominada CarO. Una disminución en la expresión de CarO, por ejemplo, conduce a una menor susceptibilidad a imipenem y meropenem (6, 12).

#### Sobreexpresión de las bombas de eflujo

Los sistemas de salida son responsables de eliminar activamente una serie de agentes antimicrobianos al bombearlos fuera de la célula, lo que conduce a la resistencia a múltiples fármacos. Hay cinco familias de EP que muestran un aumento en la resistencia bacteriana, pero principalmente tres de ellas se pueden encontrar en el patógeno: la familia de extrusión de compuestos tóxicos y multidrogas (MATE), la superfamilia de facilitadores principales (MFS) y la división celular de resistencia-nodulación (RND) (12, 16). AdeABC, AdeFGH y AdeIJK son bombas de eflujo de tipo RND que se pueden encontrar en especies de *Acinetobacter* y son importantes para contribuir a la susceptibilidad a los carbapenem (17).

#### Síntesis de $\beta$ -lactamasas hidrolizantes de carbapenem (carbapenemasas)

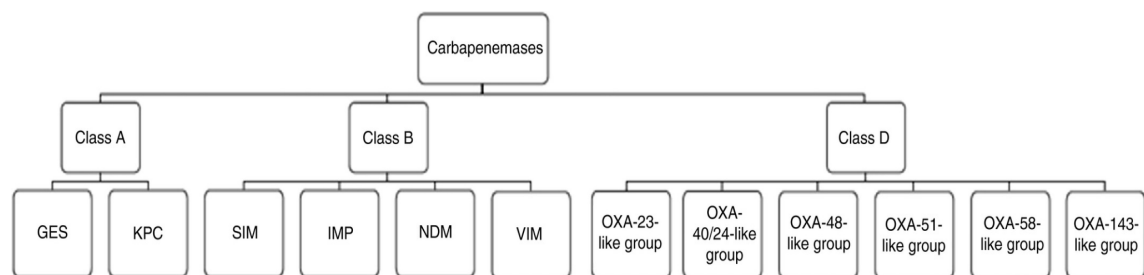
La inactivación o degradación enzimática de los carbapenémicos es el mecanismo de resistencia a los carbapenémicos más importante en *A. baumannii* y suele llevarse a cabo mediante enzimas carbapenemasas, que se encuentran normalmente en plásmidos y son muy transmisibles (14).

Hay cuatro categorías principales de enzimas  $\beta$ -lactamasas moleculares detectadas en *A. baumannii* según su dominio catalítico y preferencia de sustrato: clases A, B, C y D (del sistema de clasificación de Ambler). Las carbapenemasas son de clase A, B y D, mientras que las cefalosporinas son hidrolizadas por enzimas de clase C (14).

Las carbapenemasas de clase D (OXA) son la principal causa de resistencia a carbapenémicos en este microorganismo. Éstas se denominan oxacilinasas y pueden ser tanto cromosómicas (por ejemplo la OXA51) como adquiridas (blaOXA23, blaOXA24, y blaOXA58), contribuyendo a dicha resistencia y a la propagación a nivel mundial (6, 18).

Diversos informes de vigilancia revelan que las enzimas carbapenemasas más frecuentes siguen siendo OXA-23 en *A. baumannii* (19, 20). En la Figura 5 aparecen algunas de las carbapenemasas más relevantes que aparecen en este patógeno.

**Figura 5:**  
**Ejemplos de carbapenemasas que son clínicamente relevantes y que aparecen en *Acinetobacter baumannii* (Nowak *et al.* 2016) (12).**



## 5.2 Epidemiología.

### Reservorio:

El *Acinetobacter baumannii* se encuentra comúnmente en el agua y el suelo, y puede colonizar diferentes sitios como la piel, el tracto gastrointestinal y las vías respiratorias en humanos (21, 22).

Una característica importante del *Acinetobacter baumannii* es su elevada capacidad para adherirse y sobrevivir en el entorno, incluso en ambientes hostiles, debido a sus componentes (liposidasas, vesículas, proteínas) y su capacidad para producir biofilms, que le permiten permanecer en la Unidad de Cuidados Intensivos por más de 4 semanas (23)

A menudo se encuentra en el entorno de la UCI, ya sea en objetos ornamentales, equipos médicos, guantes... siendo las barandillas de la cama las zonas más contaminadas (3). Además, las manos de los sanitarios también constituyen una forma de diseminación de éste patógeno, convirtiéndose en una fuente de infecciones cruzadas y reinfección (24, 25). En la Tabla 2 se señalan los sitios más comúnmente contaminados por *Acinetobacter baumannii* en el entorno hospitalario (3).

**Tabla 2. Reservorios más comunes del *Acinetobacter baumannii* en medios hospitalarios (3, 24, 25)**

<b>Pacientes</b>	Colonización de piel, ano y mucosa orofaríngea
<b>Personal Sanitario</b>	Manos y guantes
<b>Equipo médico</b>	Dispositivos de ventilación Catéteres urinarios, arteriales o venosos Estetoscopios Monitorizadores
<b>Medio Hospitalario</b>	Barandillas de la cama (lo más frecuente) Suelo Mesillas de noche, pomos de la puerta, sillas... Grifos

Mecanismo de transmisión:

Esta bacteria puede propagarse a través del aire, gotas de agua de corto alcance, piel descamada de pacientes colonizados, dispositivos hospitalarios y las manos del personal del hospital. En muchos casos, la transmisión está asociada a una limpieza ambiental inadecuada de superficies y equipos médicos (p. ej., tubos endotraqueales, catéteres) ... (3). A continuación, se nombran las distintas vías de diseminación (26):

- Infección cruzada entre pacientes hospitalizados y/o sanitarios.

- Procedimientos invasivos en la UCI en pacientes colonizados o infectados.
- Uso de ventilación mecánica en pacientes colonizados.
- Mala limpieza y desinfección del ambiente hospitalario y dispositivos médicos.

En algunas ocasiones, los brotes ocurren por el traslado de pacientes colonizados o infectados desde un hospital a otro (26).

Las infecciones por esta bacteria multirresistente adquirida en la comunidad son extremadamente raras (27).

#### Prevalencia e incidencia:

La primera neumonía nosocomial causada por *A. baumannii* resistente al Carbapenem se informó en España en 1998 (28). Desde entonces, se han reportado brotes de CRAB en hospitales de todo el mundo, indicando un aumento de mortalidad y estancias hospitalarias. La mayoría de estos brotes están originados por la propagación de clones que ya eran resistentes a una amplia gama de antibióticos (2). En Europa, un informe reciente del Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades mostró que el 49% de los AB eran resistentes a carbapenémicos. La prevalencia del CRAB es igualmente alta en otras partes del mundo (27).

Varios estudios realizados en diferentes países del mundo han demostrado que *Acinetobacter baumannii* es altamente resistente a los carbapenémicos. En la Tabla 3 se incluyen los principales resultados de los estudios revisados, en los que se observaron grandes diferencias entre los valores de prevalencia de cepas resistentes.

**Tabla 3. Estudios sobre la resistencia de *A. baumannii* a los carbapenémicos.**

<b>Autor y año</b>	<b>País</b>	<b>Años de estudio</b>	<b>Tamaño muestra</b>	<b>Antibióticos-resistencia</b>	<b>% Resistencia</b>
Iovleva et al.2022 (29)	Estados Unidos	2017-2018	120	Carbapenémicos	100%
Al – Hassan et al. 2021 (30)	Sudán	2017-2018	71	Carbapenémicos	95%
Zhu et al.2020 (17)	China	2016	100	Carbapenémicos	100%
Hamidian et al. 2019 (2)	Mundial (70% EEUU, China,	2000-2019	3575	Carbapenémicos	66%

	Australia, Tailandia y Pakistán)				
D'Souza et al. 2019 (15)	Seúl	2008-2013	4000	Carbapenémicos	N/A
Boral et al. 2019 (31)	Turquía	2012	176	Imipenem	99.4%
Kumar et al. 2019 (20)	India	2014	161	Carbapenémicos	94%
Cai et al. 2017 (32)	Estados Unidos	2009-2013	292.742	Carbapenémicos	22%
Raro et al. 2017 (3)	Brasil	2010	886	Carbapenémicos	83.3%
Sen et al. 2015 (9)	Estados Unidos	2010 - 2011	20	Carbapenémicos	12,5 %
Aly et al. 2014 (33)	Arabia Saudí	2006-2008	253	Meropenem/ Imipenem	96.44% / 88.53%

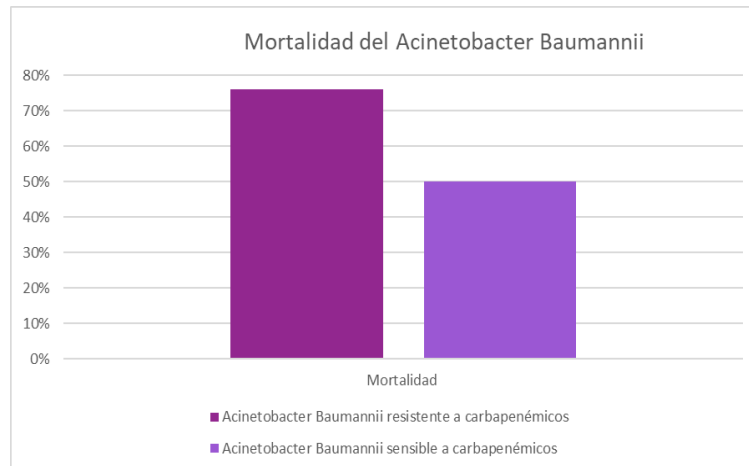
En cuanto a entornos hospitalarios, la prevalencia del *Acinetobacter baumannii* es mayor en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), dado que en este entorno se encuentran pacientes cuyo estado de salud es muy frágil. Además, estos pacientes presentan muchos de los factores de riesgo que se creen que influyen en la adquisición de este patógeno (5).

Un factor a tener en cuenta es la estacionalidad de la bacteria. Se cree que un 57,1% de las infecciones por dicho patógeno se producen en estaciones cálidas. Esto es debido a una variación en la fracción lipídica A de la bacteria que ocurre a temperaturas más altas, así como a una mayor formación de biofilms y mayor flujo de personas que entran al hospital en los meses más calurosos (5).

#### Mortalidad:

Existe un 60% de mortalidad en relación a las infecciones más comúnmente ocasionadas por el *Acinetobacter baumannii*: la neumonía asociada a respirador y la bacteriemia, siendo su mortalidad significativamente mayor en los casos de CRAB (16-76%) que en el *Acinetobacter baumannii* sensible a carbapenémicos (5-53%) (34, 35) (Figura 6).

**Figura 6: Comparación de mortalidad entre *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos y sensible a carbapenémicos (35)**



Según el estudio de *Iovleva et all* la mortalidad a los 30 días por la infección por CRAB roza el 26% (29).

#### Patologías que ocasiona:

El *Acinetobacter baumannii* causa principalmente, dos patologías: la neumonía y la bacteriemia, aunque también puede producir otras en menor medida como las infecciones del tracto urinario inferior (ITUS) normalmente en pacientes que portan un catéter urinario o nefrostomía percutánea, meningitis postoperatoria, infecciones de heridas (tanto traumáticas como quirúrgicas), por quemaduras, de la piel y tejidos blandos (fascitis necrotizante), osteomielitis y endocarditis (3, 4, 34, 35).

#### Factores de riesgo

En la tabla 3 podemos observar los factores de riesgo de infección y mortalidad por *Acinetobacter baumannii*.



**Tabla 3. Factores de riesgo de infección y mortalidad por *Acinetobacter baumannii*.**

<b>Factores de riesgo de infección por <i>Acinetobacter baumannii</i></b> (5, 23, 28, 35).	<b>Factores de riesgo de mortalidad por <i>Acinetobacter baumannii</i></b> (35).
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonización de la piel por <i>Acinetobacter Baumannii</i></li> <li>• Duración de la estancia hospitalaria &gt; 7 días, o en la UCI &gt; 4 días o en la Unidad de Quemados.</li> <li>• Uso de corticoesteroides</li> <li>• Procedimientos invasivos</li> <li>• Ventilación mecánica</li> <li>• Uso de catéteres venosos centrales o catéteres urinarios</li> <li>• Cirugía reciente</li> <li>• Puntuación elevada en el APACHE (16 o más).</li> <li>• Tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro (en especial, carbapenémicos, cefalosporinas de tercera generación o fluoroquinolonas)</li> <li>• Nutrición parenteral</li> <li>• Neonatos o edades &gt;65 años.</li> <li>• Alcoholismo crónico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Severidad del cuadro</li> <li>• Trasplantados</li> <li>• Shock séptico</li> <li>• Neumonía concurrente</li> <li>• Terapia antibiótica inadecuada</li> <li>• Estancia prolongada en UCI</li> <li>• Fallo renal</li> </ul>

*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos y la pandemia por COVID-19.

Un estudio en la UCI de un hospital de Nueva Jersey postula que aquellos hospitales que se desbordaron por las oleadas de pacientes con COVID19 podrían haber sido más vulnerables a brotes de CRAB, debido a que se dejó de prestar atención a las medidas de prevención. (36).

También factores como la duración de la estancia hospitalaria, la ventilación mecánica, el uso de antibióticos de amplio espectro y el uso de esteroides sistémicos para tratar la COVID19 podrían tener un papel vital. Es importante destacar que, en el contexto de la COVID19, un factor de riesgo adicional para desarrollar una infección por CRAB o para la mortalidad por éste es la terapia con corticoides e inmunomoduladores, ya que podrían facilitar las infecciones secundarias o influir directamente en la respuesta a la diseminación bacteriana (37).

### **3. Prevención de *Acinetobacter baumannii*.**

Se puede implementar un programa multifacético en los hospitales para disminuir la frecuencia y la posibilidad de brotes. Los brotes pueden controlarse adoptando precauciones para el control de infecciones, tomando cultivos de vigilancia e implementando un programa de administración de antimicrobianos (38).

#### Precauciones para el control de infecciones: descontaminación ambiental e higiene de manos.

En modelos matemáticos de impacto de intervenciones contra la transmisión de *A. baumannii*, se ha encontrado que la higiene de las manos es la intervención más efectiva, porque limita tanto la transmisión entre pacientes como entre pacientes y el medio ambiente. Sin embargo, a pesar de su eficacia, simplicidad y bajo costo, la higiene de las manos tiene una adherencia variable del 4 al 100% de cumplimiento, encontrándose una falta de adherencia mayor en las UCI en comparación con otros entornos y más baja entre los médicos que entre las enfermeras (24,39).

Por otro lado, la dificultad para erradicar *Acinetobacter baumannii* del medio ambiente, incluso después de la limpieza final, puede deberse a la formación de biopelículas (25). Por ejemplo, Manian *et al.* informaron que incluso después de cuatro rondas de limpieza y desinfección terminal con una solución de hipoclorito de sodio al 0,52 %, el 26,6 % de las habitaciones recién desocupadas por pacientes con *A. baumannii* *multirresistente* tenía al menos un sitio de cultivo positivo, encontrado predominantemente en áreas de mayor contacto con el paciente, como almohadas, camas y sillas de ruedas (40).

A pesar de todas estas intervenciones, la eficacia relativa de las intervenciones sigue siendo insuficiente, y análisis estadísticos adicionales han revelado que las infecciones fatales están aumentando a pesar de prácticas de limpieza más eficientes, lo que sugiere que nuestros procedimientos actuales son inadecuados para proteger a los pacientes susceptibles de infecciones graves (24,41).

#### Cultivos de vigilancia: cultivos del paciente y ambientales, diagnóstico rápido.

La vigilancia activa de *A. baumannii* a través de los cultivos de los pacientes para determinar si hay colonización también puede ayudar a reducir la tasa de infecciones nosocomiales. Si se sospecha que los pacientes son parte de un brote o tienen una mayor

probabilidad de transmitir la cepa, se deben extraer cultivos de diferentes sitios, como nariz, garganta, sitios de la piel (axila y/o ingle), recto, heridas abiertas y endotraqueal. Luego, los resultados deben comunicarse de manera rápida y efectiva para llevar a cabo activamente el curso de acción adecuado para el control de infecciones (42).

### Terapia antimicrobiana

Se recomienda la cobertura empírica de *A. baumannii* en infecciones graves que ocurren durante un brote, en situaciones endémicas o en pacientes previamente colonizados. Los carbapenémicos son los fármacos de elección para las infecciones causadas por *A. baumannii* en áreas con bajas tasas de resistencia, pero no deben usarse en monoterapia en casos de infecciones graves en áreas con altas tasas de resistencia. Aunque no existe un consenso en la recomendación para el tratamiento óptimo de las infecciones por *A. baumannii* multirresistente, la colistina es, a día de hoy, el fármaco de primera línea, a pesar de sus efectos nefrotóxicos. Además, se sugiere como parte de la terapia empírica en pacientes con alta sospecha o prueba positiva a *A. baumannii* resistente a los carbapenémicos (1, 39).

También se ha intentado la terapia nebulizada con colistina, sin resultados aún claros. Sin embargo, se teme que el *Acinetobacter baumannii* comience a dejar de ser sensible a la colistina, por lo que se han recomendado pautas combinadas de antibióticos, siendo uno de ellos siempre la colistina. Entre los otros antimicrobianos que pueden usarse estarían el sulbactam o la tigeciclina (35).

## **6. Conclusiones**

1. *Acinetobacter baumannii* presenta una elevada capacidad de adquirir resistencia a los antimicrobianos, especialmente a los carbapenémicos, lo que junto a su elevada capacidad para sobrevivir en el ambiente hospitalario, hace de esta bacteria uno de los patógenos nosocomiales más importantes.
2. Esta bacteria puede presentar diferentes mecanismos de resistencia a los carbapenémicos, destacando la producción de carbapenemasas de clase D (OXA), siendo la OXA-23 la más frecuente a nivel mundial.
3. Los principales reservorios de esta bacteria en el hospital son equipos sanitarios, barandillas de la cama (lo más común), guantes y manos del personal, entre otros.

4. Los principales factores de riesgo de los pacientes para adquirir este patógeno son: inmunosupresión, presentar sondas/catéteres, tener una edad avanzada e inadecuado tratamiento con antibióticos.
5. La infección por *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos se asocia de forma directa a un incremento de la morbilidad y a una prolongación de la estancia hospitalaria. Las infecciones que con más frecuencia producen son neumonías asociada a respirador y bacteriemias.
6. En cuanto a la prevención, para evitar casos y controlar los brotes de esta bacteria es fundamental la educación del personal sanitario y las medidas básicas de higiene personal y ambiental. Además, también es importante realizar cultivos de vigilancia activa y una correcta administración de la terapia antimicrobiana.
7. Por último, es importante resaltar el gran problema que supone la resistencia a antibióticos en la actualidad, por lo que consideramos que es necesario investigar y apostar por nuevos avances antimicrobianos que mejoren el manejo de cepas bacterianas resistentes como *A. baumannii*, capaces de suponer un problema importante de salud pública.

## 7. ¿Qué he aprendido durante este TFG?

En primer lugar, desde el punto de vista teórico, hemos comprendido el gran problema que supone el aumento de resistencias a antibióticos a nivel mundial en distintas cepas bacterianas. Profundizando en el CRAB, investigando sobre sus mecanismos de transmisión, patologías que ocasionan y formas de evitar su diseminación a nivel hospitalario.

En segundo lugar, hemos aprendido a utilizar las diversas herramientas de búsqueda informáticas proporcionadas por la ULL, desarrollando un juicio crítico y seleccionando la información relevante, lo que nos servirá en un futuro durante nuestro trayecto profesional como médicos.

Por último, ha sido fundamental el saber trabajar en equipo, con esfuerzo y la mejor actitud posible, sin perder de vista el objetivo de este trabajo. En este equipo incluimos a nuestra tutora, quien ha hecho de guía y ha estado dispuesta a ayudar, incluso en situaciones adversas.

## 8. Bibliografía

1. Nguyen M, Joshi SG. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *J Appl Microbiol.* 2021;131(6):2715–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jam.15130>.
2. Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genom.* 2019;5(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1099/mgen.0.000306>.
3. Raro OHF, Gallo SW, Ferreira CAS, Oliveira SD de. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* contamination in an intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(2):167–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0329-2016>.
4. Piperaki E-T, Tzouveleki LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(8):951–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30914347/>
5. Kurihara MNL, Sales RO de, Silva KE da, Maciel WG, Simionatto S. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks: a global problem in healthcare settings. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200248. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0248-2020> .
6. Almasaudi SB. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(3):586–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.009>.
7. Carmeli Y, Hansen P, Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Kattula D, et al. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Disponible en: <http://remed.org/wp-content/uploads/2017/03/global-priority-list-of-antibiotic-resistant-bacteria-2017.pdf>.
8. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - annual epidemiological report for 2020. European Centre for Disease Prevention and Control 2022. Disponible en:

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-eueea-ears-net-annual-epidemiological-report-2020>.

**9.** Sen B, Joshi SG. Studies on *Acinetobacter baumannii* involving multiple mechanisms of carbapenem resistance. *J Appl Microbiol.* 2016;120(3):619–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jam.13037>

**10.** Milani ES, Hasani A, Varschochi M, Sadeghi J, Memar MY, Hasani A. Biocide resistance in *Acinetobacter baumannii*: appraising the mechanisms. *J Hosp Infect.* 2021;117:135–46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/accedys2.bbtk.ull.es/science/article/pii/S0195670121003340> ).

**11.** Lima WG, Silva Alves GC, Sanches C, Antunes Fernandes SO, de Paiva MC. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injury: A systematic review and meta-analysis. *Burns.* 2019;45(7):1495–508. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2019.07.006>.

**12.** Nowak P, Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol.* 2016;54(2):61–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5603/FHC.a2016.0009>.

**13.** Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biología de *Acinetobacter baumannii*: patogenia, mecanismos de resistencia a los antibióticos y posibles opciones de tratamiento. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>

**14.** Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis.* 2019;69 (Suppl 7):S521–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz824>).

**15.** D'Souza R, Pinto NA, Phuong NL, Higgins PG, Vu TN, Byun J-H, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Acinetobacter spp.* Panel strains: A cornerstone to facilitate antimicrobial development. *Front Microbiol.* 2019;10:559. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2019.00559>.

- 16.** Manchanda V, Sinha S, Singh NP. Multidrug resistant *Acinetobacter*. J Glob Infect Dis. 2010;2(3):291. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0974-777x.68538>.
- 17.** Zhu L-J, Pan Y, Gao C-Y, Hou P-F. Distribution of Carbapenemases and Efflux Pump in Carbapenem-resistance *Acinetobacter baumannii*. Ann Clin Lab Sci. 2020 ;50(2):241–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366563/>.
- 18.** Li Y, Guo Q, Wang P, Zhu D, Ye X, Wu S, et al. Clonal dissemination of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing an OXA-23  $\beta$ -lactamase at a teaching hospital in Shanghai, China. J Microbiol Immunol Infect. 2015;48(1):101–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S168411821400070X>
- 19.** Hsu L-Y, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantararat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. Clin Microbiol Rev. 2017; 30(1):1–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00042-16>.
- 20.** Kumar S, Patil PP, Singhal L, Ray P, Patil PB, Gautam V. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates reveals the emergence of blaOXA-23 and blaNDM-1 encoding international clones in India. Infect Genet Evol. 2019;75(103986):103986. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134819302047>.
- 21.** Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, Aziz SN. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. Mol Biol Rep. 2021 Oct;48(10):6987-6998. doi: 10.1007/s11033-021-06690-6. Epub 2021 Aug 30.
- 22.** Jiang Y, Ding Y, Wei Y, Jian C, Liu J, Zeng Z. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A challenge in the intensive care unit. Front Microbiol. 2022 Nov 10;13:1045206. doi: 10.3389/fmicb.2022.1045206.
- 23.** Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. Biomolecules. 2020; 10(5):720. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom10050720>.

- 24.** Seok H, Jeon JH, Jung JH, Ahn SH, Seo M, Cho HK, et al. Does enhanced environmental cleaning reduce carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization in the intensive care unit? *Int J Infect Dis.* 2021;109:72–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221005543>.
- 25.** Otter JA, Yezli S, Salkeld JAG, French GL. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *Am J Infect Control.* 2013 ;41(5 Suppl):S6-11. Disponible en: [https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553\(13\)00004-7/fulltext](https://www.ajicjournal.org/article/S0196-6553(13)00004-7/fulltext)
- 26.** Ibrahim ME. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia: risk factors, antimicrobial resistance patterns and mechanisms of carbapenem resistance. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18(1):1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606201/>
- 27.** Eichenberger EM, Thaden JT. Epidemiology and mechanisms of resistance of extensively drug resistant gram-negative bacteria. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(2):37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959901/>.
- 28.** Jean S-S, Chang Y-C, Lin W-C, Lee W-S, Hsueh P-R, Hsu C-W. Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia. *J Clin Med.* 2020;9(1):275. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963877/>
- 29.** Iovleva A, Mustapha MM, Griffith MP, Komarow L, Luterbach C, Evans DR, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in U.s. Hospitals: Diversification of circulating lineages and antimicrobial resistance. *MBio.* 2022;13(2):e0275921. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35311529/>
- 30.** Al-Hassan L, Elbadawi H, Osman E, Ali S, Elhag K, Cantillon D, et al. Epidemiología molecular de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem del estado de Jartum, Sudán. *Frente Microbiol.* 2021 ;12:628736. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2021.628736>.
- 31.** Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Eser ÖK, Acinetobacter Study Group. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular



epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18(1):19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266519>

**32.** Cai B, Echols R, Magee G, et al. Geographic distribution of carbapenem-resistant gram-negative infections in adult patients in US hospitals. Poster presented at: American Society for Microbiology [Microbe 2016], Boston, MA, 16–20 June 2016; Poster 268.

**33.** Aly M, Tayeb HT, Al Johani SM, Alyamani EJ, Aldughaisheem F, Alabdulkarim I, et al. Genetic diversity of OXA-51-like genes among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Riyadh, Saudi Arabia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(7):1223–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-014-2068-0>

**34.** Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30323035/>).

**35.** Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Drugs.* 2014;74(12):1315–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-014-0267-8>

**36.** Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, et al. Increase in hospital-acquired carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection and colonization in an acute care hospital during a surge in COVID-19 admissions - New Jersey, February-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(48):1827–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270611/>.

**37.** Thoma R, Seneghini M, Seiffert SN, Vuichard Gysin D, Scanferla G, Haller S, et al. The challenge of preventing and containing outbreaks of multidrug-resistant organisms and *Candida auris* during the coronavirus disease 2019 pandemic: report of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak and a systematic review of the literature. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):12. Disponible en: <https://doaj.org/article/0ffafd9cc15a44b9877f7550b742f17c?gathStatIcon=true>.

**38.** Juan C-H, Chuang C, Chen C-H, Li L, Lin Y-T. Clinical characteristics, antimicrobial resistance and capsular types of community-acquired, healthcare-associated, and

nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-018-0426-x>).

**39.** Weinberg SE, Villedieu A, Bagdasarian N, Karah N, Teare L, Elamin WF. Control and management of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: A review of the evidence and proposal of novel approaches. *Infect Prev Pract*. 2020;2(3):100077. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100077>).

**40.** Manian FA, Griesenauer S, Senkel D, Setzer JM, Doll SA, Perry AM, et al. Isolation of *Acinetobacter baumannii* Complex and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Hospital Rooms Following Terminal Cleaning and Disinfection: Can We Do Better? *Infection Control & Hospital Epidemiology*. Cambridge University Press; 2011;32(7):667–72.

**41.** Beggs C, Knibbs LD, Johnson GR, Morawska L. Environmental contamination and hospital-acquired infection: factors that are easily overlooked. *Indoor Air*. 2015;25(5):462–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ina.12170>.

**42.** Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2057–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-4079-4>.