



# Resistencia a antibióticos en *Acinetobacter baumannii*: mecanismos de resistencia y opciones de tratamiento



Alberto Martínez Luengo. Junio 2017.

## INTRODUCCIÓN

*A. baumannii* se ha convertido en los últimos años en uno de los patógenos oportunistas más peligrosos debido a la gran variedad de resistencias a antibióticos que ha desarrollado. Se trata de un cocobacilo Gram negativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positivo, oxidasa positivo e inmóvil.

Es causante de bacteriemia, neumonía, meningitis e infecciones del tracto urinario en pacientes con enfermedades subyacentes graves, sometidos a cirugía, procedimientos invasivos, etc.

## OBJETIVOS

1

Comprender la relevancia clínica que conlleva la resistencia a antibióticos en *A. baumannii*, así como la amplia variedad de mecanismos por los que estas resistencias se producen.

2

Conocer las posibilidades terapéuticas actuales y las opciones de tratamiento prospectivas para hacer frente a las infecciones causadas por este patógeno.

## METODOLOGÍA

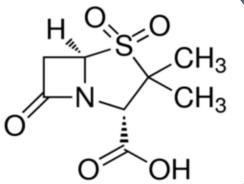
Se ha realizado una revisión bibliográfica buscando diferentes artículos a través de PubMed y Google Scholar con las palabras clave "Acinetobacter", "resistance", "mechanism" y "antibiotics".

## OPCIONES DE TRATAMIENTO

Los carbapenems han sido generalmente considerados los agentes de elección, debido a su actividad intrínseca frente a este microorganismo y a su perfil de seguridad favorable. Sin embargo, la susceptibilidad a los carbapenems ha ido en declive y ha forzado a los investigadores a explorar nuevos y alternativos enfoques terapéuticos.

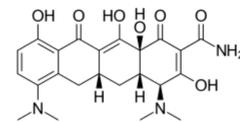
## INHIBIDORES DE $\beta$ -LACTAMASA

La actividad bactericida se correlaciona con el tiempo que la concentración de fármaco libre permanece por encima de la CMI. Mientras que la dosis estándar de ampicilina-sulbactam es de 12 g/día, se ha sugerido que una dosis tan alta como 27 g/día (9 g de sulbactam) puede ser necesaria para lograr una exposición adecuada.

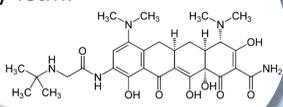


## MINOCICLINA/TIGECICLINA

**Minociclina:** La terapia combinada con rifampicina, colistina o imipenem tiene un efecto sinérgico en la mayoría de las cepas que no poseen el gen *tetB*.



**Tigeciclina:** Tiene un amplio espectro de actividad ya que es estable frente a bombas de eflujo tales como TetA-E y TetK y frente a mecanismos de protección ribosomal, tales como los mediados por TetO y TetM.



## POLIMIXINAS

Antibióticos peptídicos policatiónicos que interactúan con el lípido A de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, causando la muerte celular.

**COLISTINA** → Su profármaco es la colistina metansulfonato (CMS)

Al tener que convertirse a colistina en el plasma, los pacientes son expuestos a conc. subóptimas → Solución: dosis de carga + terapias combinadas

**POLIMIXINA B** → Se administra su forma activa y posee propiedades farmacocinéticas más favorables y predecibles

## CONCLUSIONES

- Muchos mecanismos de resistencia → Pocos antibióticos efectivos
- ¿Cómo afrontar el tratamiento? → Según la localización de la infección y al patrón de resistencia de cada entorno
- Colistina, tigeciclina y sulbactam → Principales antibióticos utilizados
- Enfoque terapéutico estándar: Colistina (+ dosis de carga) + segundo agente (carbapenem, tigeciclina o sulbactam)

## BIBLIOGRAFÍA

- Torres A.H, Vázquez E.G, Yagüe G, Gómez J.G. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: Situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23:12-19.
- Salazar de Vegasa<sup>1</sup>, Elsa Zuleima, Nieves<sup>2</sup> B. *Acinetobacter* spp: Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología.* 2005;25(2):64-71.
- Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*.
- Lee C, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2017;7:55.
- Olaitan AO, Morand S, Rolain J. Mechanisms of polymyxin resistance: Acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Frontiers in Microbiology.* 2014;5:643.
- Van Looveren M, Goossens H. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clinical Microbiology and Infection.* 2004;10(8):684-704.
- Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of antimicrobial Resistance - Treatment options. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2015;36(1):85-98.

## $\beta$ -LACTAMASAS

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

**A** Hidrolizan penicilinas y cefalosporinas más eficientemente que carbapenems.

**B** **Metalo- $\beta$ -lactamasas:** Hidrolizan cualquier antibiótico  $\beta$ -lactámico y requieren zinc u otro metal pesado para catalizar esta hidrólisis.

**C** Confieren resistencia frente a todos los  $\beta$ -lactámicos pero no son inhibidas por ácido clavulánico. *A. baumannii* posee una cefalosporinasa AmpC intrínseca.

**D** **Oxacilinasas:** Presentan actividad carbapenemasa. En *A. baumannii* destacan OXA-23, OXA-24, OXA-51 y OXA-58.

## BOMBAS DE EFLUJO

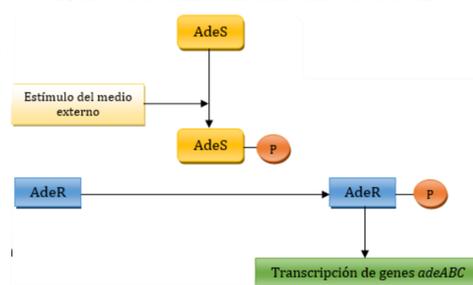
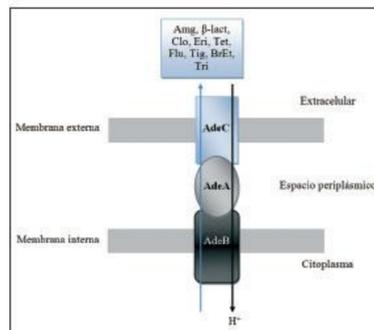
**Superfamilia RND:** Expulsan sustratos de manera inespecífica. Se componen de una proteína transportadora ubicada en la membrana interna, una proteína accesoria periplasmática y una proteína de membrana externa o porina:

- AdeIJK:** Se expresa de manera constitutiva → contribuye a la resistencia intrínseca
- AdeFGH:** No se expresa de manera constitutiva → no contribuye a la resistencia intrínseca
- AdeABC:** No contribuye a la resistencia intrínseca, el fenotipo multirresistente se debe a la sobreexpresión de la bomba. La expresión del operón *adeABC* está regulada por el sistema de dos componentes AdeR-AdeS

**Superfamilia MFS:** Sistemas formados por una sola proteína de membrana que puede realizar simporte, antiporte o uniporte. Destacan:

- TetA y TetB:** Expulsan tetraciclinas.
- CmlA y CrA:** Confieren resistencia a cloranfenicol.
- AmvA:** La eritromicina es la única afectada.
- AbaF:** Produce resistencia a la fosfomicina

**Familia SMR:** Destaca **AbeS**



**Familia MATE:** Compuestas por una sola proteína que posee 12 dominios transmembrana. Destaca **AbeM** → Utiliza la fuerza protón motriz como fuente de energía.

## DEFECTOS DE PERMEABILIDAD

Las porinas forman canales que permiten el transporte de moléculas a través de la membrana externa. La reducción de la expresión de ciertas porinas, tales como CarO, Omp22-33, Omp33-36, Omp37, Omp44 y Omp47 está asociada con resistencia a carbapenems en *A. baumannii*.

La proteína A de la membrana externa (OmpA) es la proteína de superficie más abundante y además de desempeñar funciones en la patogénesis bacteriana está relacionada con la resistencia a aztreonam, cloranfenicol y ácido nalixídico.

## ENZIMAS MODIFICADORAS DE AMINIGLICÓSIDOS

Se clasifican en acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas. Normalmente están presentes en elementos transponibles y son transferidas entre diferentes bacterias. Varios informes muestran que muchas cepas multiresistentes de *A. baumannii* producen una combinación de enzimas modificadoras de aminoglicósidos.

## ALTERACIÓN DE DIANAS

- Cambios en PBPs**
- Metilación de 16S RNA:** La metilasa ArmA es responsable de resistencia a aminoglicósidos
- Protección ribosomal:** Las proteínas de protección ribosómica confieren resistencia a la tetraciclina mediante su unión al ribosoma y cazando el fármaco desde su sitio de unión.
- DNA girasa:** Las mutaciones se producen en los genes *gyrA* o *parC* → resistencia a quinolonas.
- Dihidrofolato reductasa:** La adquisición de DNA plasmídico portador de un gen *dhfr* produce resistencia a trimetoprim, al codificar para una dihidrofolato reductasa con poca afinidad.
- Lipopolisacárido:** Producen resistencia a polimixinas mediante dos mecanismos principales:
  - 1º: Adición de fosfoetanolamina al LPS mediante el sistema PmrAB
  - 2º: Pérdida completa del LPS causada por la inactivación de la inserción de los genes de biosíntesis del lípido A o por mutaciones.