



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Nuevo clon de *Acinetobacter baumannii* ST187 responsable de un brote en una unidad de cuidados intensivos



Lucía Martínez-Lamas*, Lucía Constenla-Caramés, Susana Otero-Fernández y Maximiliano Álvarez-Fernández

Servicio de Microbiología e Parasitología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de julio de 2013

Aceptado el 5 de octubre de 2013

On-line el 21 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Acinetobacter baumannii

Multiresistencia

MLST

R E S U M E N

Introducción: Se describe un brote causado por un nuevo clon de *Acinetobacter baumannii* multiresistente (ABMR).

Métodos: Se realizó una búsqueda activa de portadores y de reservorios ambientales, detección de carbapenemasas por PCR-multiplex y análisis genotípico por rep-PCR, PFGE y MLST.

Resultados: Se identificaron 26 pacientes infectados y 10 colonizados. *A. baumannii* se recuperó de bombas de infusión, paredes, suelo y lavamanos. El estudio feno/genotípico mostró la expansión clonal de un único clon ST-187 productor de carbapenemasas tipo OXA-24 y OXA-51.

Discusión: Se trata del primer brote causado por *A. baumannii* multiresistente ST-187 (ECI/GCI).

© 2013 Elsevier España, S.L. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Todos los derechos reservados.

New clone of ST-187 *Acinetobacter baumannii* responsible for an outbreak in an intensive care unit

A B S T R A C T

Introduction: An ICU-outbreak caused by a novel *Acinetobacter baumannii* clone is described.

Methods: An active search of carriers and environmental reservoirs was carried out. Carbapenemase genes were studied using multiplex-PCR and genotypic analysis by rep-PCR, PFGE and MLST.

Results: A total 26 infected patients and 10 carriers were identified. *A. baumannii* was recovered from infusion pumps, walls, floor and washbasins. Phenotypic/genotypic analysis showed clonal expansion of a unique clone ST-187 producer of type OXA-24 and OXA-51 carbapenemases.

Discussion: This is the first outbreak caused by ST-187 (ECI/GCI) multiresistant *A. baumannii*.

© 2013 Elsevier España, S.L. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Acinetobacter baumannii

Multiresistance

MLST

Introducción

Las infecciones por *Acinetobacter baumannii* en forma de brotes nosocomiales han experimentado un incremento en los últimos 15 años, especialmente en las unidades de críticos¹; cada vez es más frecuente su aislamiento como agente etiológico de procesos infecciosos graves de difícil tratamiento, dada la limitación terapéutica derivada de su multiresistencia².

Desde el primer brote descrito por este microorganismo en Estados Unidos en 1991, han sido comunicados otros muchos en diferentes países, asociándose la persistencia del

microorganismo con su capacidad para sobrevivir en reservorios inanimados³. La caracterización genotípica de los aislados resulta fundamental en el control del brote, la identificación de la fuente de contagio y los reservorios implicados. El estudio epidemiológico de los brotes ha permitido determinar la existencia de diferentes linajes clonales, agrupados en 3 clones europeos (EC I, II y III). Estos se encuentran ampliamente distribuidos, siendo habitualmente multiresistentes y comportándose de forma epidémica o endémica asociados a cuidados sanitarios. Se han empleado diferentes métodos para el estudio de la epidemiología de este microorganismo, siendo el MLST una valiosa herramienta para el conocimiento de la distribución global de *A. baumannii* multiresistentes (ABMR)⁴.

El objetivo de este estudio es la descripción de un brote causado por un nuevo ST emergente de ABMR en la unidad de pacientes críticos entre diciembre de 2010 y diciembre de 2011.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lucia.martinez.lamas@sergas.es (L. Martínez-Lamas).

Material y métodos

El Hospital Xeral-Cíes de Vigo pertenece al Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Es un hospital de tercer nivel que cuenta con un total de 1.252 camas. El período epidémico comprende desde diciembre de 2010 a diciembre de 2011. El brote se produjo en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de este hospital, que se compone de 2 áreas: UCI coronaria (8 camas) y UCI general (12 camas), que a su vez se divide en 2 lóbulos separados físicamente (6 camas/lóbulo). El brote se localizó en el lóbulo 2 de la UCI general.

Se analizaron retrospectivamente los datos clínicos de los pacientes implicados en el brote. Entre julio y diciembre de 2011 se llevó a cabo una búsqueda activa de portadores, obteniéndose muestras de frotis nasofaríngeo y rectal de todos los pacientes al ingreso en la unidad en este período. Del mismo modo se realizó una búsqueda de reservorios ambientales, obteniéndose muestras del entorno del paciente tanto de las superficies como del equipamiento.

Las muestras clínicas se procesaron según los métodos convencionales. Las muestras ambientales y las obtenidas en el estudio de portadores se inocularon en caldo cerebro-corazón y se subcultivaron a las 24 h en agar sangre y medio selectivo de LEEDS. La identificación y las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos se realizaron empleando el sistema Vitek2 y las CMI mediante E-test, interpretándose según criterios del CLSI-2011. Para detectar la presencia de las carbapenemasas de clase D (enzimas OXA) se llevó a cabo un PCR multiplex⁵.

La caracterización genotípica para el estudio de clonalidad se realizó mediante PCR de elementos palindrómicos extragénicos repetitivos (rep-PCR)², electroforesis en campo pulsado (PFGE)² empleando *Sma*I y multilocus sequence typing (MLST) (<http://pubmlst.org/abaumannii>).

Para la contención y la erradicación de la epidemia, una vez establecido el brote se reforzaron las medidas de contacto utilizadas normalmente en la unidad, incidiéndose en la importancia del lavado de manos, la desinfección y el uso adecuado de guantes. Se realizó una limpieza exhaustiva y cierre del lóbulo afectado.

Resultados

Durante el período epidémico (diciembre 2010-diciembre 2011) ingresaron en la UCI 5.905 pacientes, y en 26 de ellos (6 mujeres y 20 hombres) se aisló ABMR (incidencia acumulada: 0,44 episodios/100 pacientes). En la [tabla 1](#) se describen las principales características clínicas de los pacientes implicados en el brote. La edad media fue de 56 años. Las causas más frecuentes de ingreso fueron los politraumatismos. En 21 pacientes se estableció el diagnóstico de infección, iniciándose tratamiento con antibióticos activos tras la identificación del microorganismo. Como factores de riesgo asociados destacan presencia de catéter venoso-central e intubación orotraqueal. Todos los pacientes excepto 4 habían recibido tratamiento antibiótico previo al aislamiento de ABMR, el 34,6% de los tratamientos instaurados fueron con meropenem. El tiempo medio de estancia en UCI, hasta el momento del aislamiento de ABMR, fue de 17 días. Las muestras clínicas en las que más frecuentemente se aisló ABMR fueron las respiratorias. La infección primaria se consideró de origen respiratorio en el 65% de los casos. La tasa de mortalidad bruta fue del 31% (n = 8).

El estudio de portadores al ingreso, llevado a cabo entre julio y diciembre de 2011, incluyó 146 pacientes, recuperándose ABMR en 10 de ellos. Del estudio ambiental se recuperaron 6 *A. baumannii*, de los cuales 5 eran ABMR. Los aislamientos se realizaron a partir de bombas de infusión, monitores, paredes, suelo y lavamanos del entorno del paciente.

Tabla 1

Características de los pacientes en los que se aisló *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ABMR)

	n (%)
Sexo	
Mujer	6 (23)
Hombre	20 (77)
Edad media (años)	
	56,1
Motivo de ingreso	
Politraumatismo	11 (42,3)
Hematoma/absceso cerebral	7 (27)
Respiratoria	6 (23)
Otras	2 (7,7)
Muestra clínica en la que se aisló ABMR	
Respiratoria	25 (51,1)
Catéter intravascular	7 (14,3)
Orina	6 (12,2)
Sangre	5 (10,2)
Líquido cefalorraquídeo	2 (4)
Días de ingreso hasta aislamiento ABMR (media, intervalo)	
	16,7 (1-56)
Infección/colonización	
Neumonía asociada ventilación mecánica	17 (65,4)
Bacteriemia	4 (15,4)
Colonización	5 (19,2)
Factores de riesgo relacionados con la infección por ABMR	
Nutrición parenteral total	6 (23,1)
Intubación orotraqueal	23 (88,5)
Sonda nasogástrica	15 (57,7)
Catéter central	25 (96,15)
Catéter arterial	21 (80,77)
Derivación ventricular	6 (23)
Cirugía previa	14 (53,8)
Drenaje abdominal/torácico	5 (19,2)
Sonda vesical	14 (53,8)
Tratamiento previo al aislamiento de ABMR	
Meropenem	9
Amoxicilina-clavulánico	5
Piperacilina-tazobactam	5
Otros ^a	3
Sin tratamiento	4

^a Tres pacientes tratados con: cefepima, tigeciclina y amikacina; levofloxacino, y azitromicina, respectivamente.

Todos los aislamientos de *A. baumannii*, excepto 3, fueron resistentes a piperacilina-tazobactam (CMI > 256 µg/ml), ceftazidima (CMI > 256 µg/ml), imipenem (CMI > 32 µg/ml), meropenem (CMI > 32 µg/ml), levofloxacino (CMI > 32 µg/ml) y amikacina (CMI > 256 µg/ml) y sensibles a colistina (CMI ≤ 0,5 mg/l), con CMI = 4 mg/l para tigeciclina. En todos los ABMR se identificaron 2 genes codificantes para carbapenemasas de tipo OXA-24 y OXA-51. Las cepas cuyo fenotipo no se correspondía con un ABMR se recuperaron de una muestra tomada de la superficie de un respirador y de 2 muestras respiratorias de pacientes que se encontraban ingresados en la unidad en el momento del brote. El estudio genético confirmó que estas cepas no estaban relacionadas con el clon B (ABMR) dominante.

Los resultados obtenidos por rep-PCR y PFGE mostraron la expansión clonal del genotipo B de *A. baumannii* entre los aislados multirresistentes clínicos y ambientales. Los aislados con perfil de sensibilidad diferente pertenecían a genotipos diferentes por ambos métodos de tipificación ([fig. 1](#)). Mediante MLST el clon dominante pertenecía al ST-187.

Discusión

ABMR continúa siendo un problema importante, asociándose frecuentemente a brotes nosocomiales relacionados con los cuidados sanitarios en numerosos países. Este brote fue causado por un

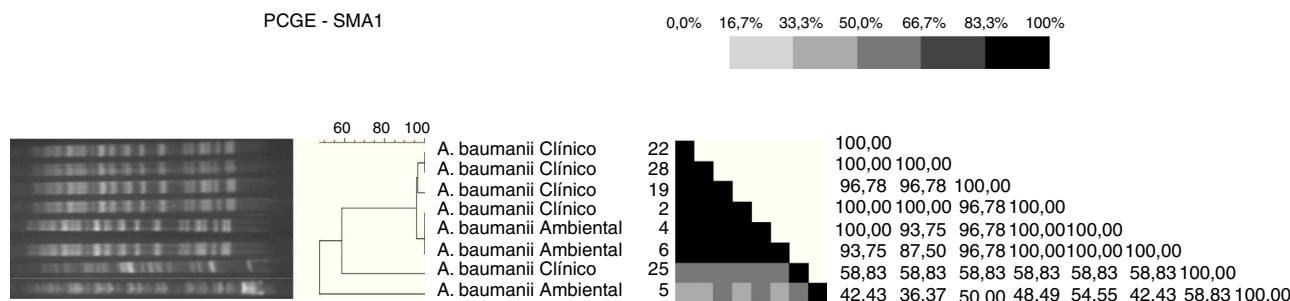


Figura 1. Análisis mediante PFGE de cepas representativas de cada uno de los genotipos identificados (GelComparII).

clon que colonizó fómites y superficies adyacentes al paciente. El aislamiento en esta serie de ABMR, fundamentalmente en muestras clínicas asociadas al uso de procedimientos invasivos, sugiere que probablemente este microorganismo fuese vehiculizado a través de las manos del personal de la unidad, aunque lamentablemente no fue posible realizar un estudio de portadores entre el personal de la misma. Los factores de riesgo reconocidos como favorecedores de infección fueron la intubación orotraqueal y la cateterización central, en ambos casos sometidos a la necesaria manipulación por parte del personal de la unidad. Dada la posible transmisión del microorganismo durante el cuidado del paciente crítico, el cumplimiento de las medidas higiénicas ha sido una de las estrategias fundamentales en el control de la infección¹. La detección de ABMR en fómites pone de manifiesto nuevamente la persistencia de este germen en reservorios ambientales que contribuyen a perpetuar la epidemia, convirtiéndose en muchos casos en un microorganismo endémico en la unidad. En nuestro caso las medidas de limpieza llevadas a cabo y el cierre de la unidad han conseguido eliminar este reservorio ambiental, erradicando el brote^{1,6,7}.

El estudio de portadores puede ser útil para identificar pacientes colonizados por ABMR, especialmente en los reingresos en la unidad y en pacientes con una estancia hospitalaria prolongada. No obstante, en este estudio fue poco eficaz para identificar portadores dado que, como ha sido demostrado por otros autores, es conveniente realizar una selección previa en función del perfil de riesgo para la adquisición de microorganismos nosocomiales multirresistentes⁸.

La estancia en la unidad no fue un factor determinante para la adquisición de la infección, ya que se produjo la colonización en pacientes que llevaban incluso un solo día en ella. En la mayoría de los pacientes se había instaurado tratamiento antibiótico antes del aislamiento de ABMR, siendo este un factor de riesgo para la adquisición de la infección y el desarrollo de la multirresistencia^{1,6,9}. La resistencia a carbapenemes mediada por carbapenemasas de la clase D del tipo *bla*_{OXA-24} y *bla*_{OXA-51}, las cuales han sido detectados previamente en diferentes clusters pertenecientes a los clones europeos I, II y III², pone de manifiesto la asociación de las mismas con diferentes genotipos de ABMR. La mortalidad fue del 31%, y no podemos atribuirle a la presencia de ABMR ya que el estudio no fue concebido con este fin.

Las técnicas de biología molecular empleadas han demostrado ser una valiosa herramienta para la tipificación del brote y su control. Por un lado permitieron adscribir los diferentes aislamientos al clon epidémico y por otro fueron especialmente convincentes a la hora de concienciar a la administración del hospital y a los trabajadores sobre la importancia de realizar una práctica clínica conforme a la «*lex artis ad hoc*» en cuanto a la manipulación y aislamiento de pacientes. Los resultados por rep-PCR y PFGE resultaron concordantes entre sí y con los obtenidos por los métodos fenotípicos convencionales, por lo que estos sistemas resultarían útiles para la discriminación de los aislados multirresistentes en caso de brotes, sin necesidad de estudios más complejos¹⁰, especialmente

rep-PCR, que en principio es más accesible a un mayor número de laboratorios y cuyo coste es muy bajo.

Hasta donde nosotros conocemos, este brote es el primero causado por *A. baumannii* ST-187, que difiere de ST-1 en un único alelo (*gpi-9*), incluyéndose por lo tanto dentro del European Clone I (EC I) (global clon 1 [GC1]). Se trata de un ST raro, identificado solo de forma esporádica en Alemania y Portugal, y hasta la fecha no asociado a brotes nosocomiales. En estudios previos sobre la diversidad clonal de *A. baumannii* epidémicos en los países mediterráneos y en España, el clon prevalente fue el ST-2, perteneciente al clon europeo II (EC II). Los aislados pertenecientes al EC I, aunque menos prevalentes, ya se perfilaban como clones emergentes en proceso de expansión y asociados a multirresistencia, al igual que el clon descrito en este trabajo^{4,11}.

En conclusión, los estudios de tipificación molecular deben incluirse entre las medidas a tomar en la tipificación y la erradicación de los brotes en los que esté implicado este microorganismo; en nuestro caso también permitió identificar 2 pacientes no relacionados con el brote y cuyos aislamientos de ABMR pertenecían al clon B. La información obtenida mediante los estudios de MLST resulta fundamental para entender la distribución clonal global de los aislados y la complejidad de los brotes, arrojando luz sobre la transmisión intra e internocomial. Por lo tanto, ABMR se ha convertido en un problema hospitalario a nivel global^{3,4} que precisa de la comunicación entre la comunidad científica de los cambios en los perfiles clonales endémicos y epidémicos con objeto de conseguir la contención del mismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del Dr. José Pintado Valverde del Instituto de investigaciones marinas de Vigo (CSIC) por el uso del programa «GelComparII».

Bibliografía

- Valencia R, Arroyo LA, Conde M, Aldana JM, Torres MJ, Fernández-Cuenca F, et al. Nosocomial outbreak of infection with pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:257-63.
- Mammaia C, Palma DM, Bonura C, Aleo A, Fasciana T, Sodano C, et al. Epidemiology and clonality of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from an intensive care unit in Palermo, Italy. *BMC Res Notes*. 2012;5:365.
- Ruiz-Aragón J, Martín P, García-Martos A, Saldarregua A, Puerto JL, García-Tapia A. Estudio genotípico de un brote por *Acinetobacter baumannii* en una unidad de Medicina Intensiva. *Rev Diagn Biol*. 2005;33:36.
- Villalón P, Valdezate S, Medina-Pascual MJ, Rubio V, Vindel A, Saez-Nieto JA. Clonal diversity of nosocomial epidemic *Acinetobacter baumannii* strains isolated in Spain. *J Clin Microbiol*. 2011;49:875-82.

5. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27:351–3.
6. McGrath EJ, Chopra T, Abdel-Haq N, Preney K, Koo W, Asmar BI, et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a neonatal intensive care unit: Investigation and control. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:34–41.
7. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, Jones-Paul L, Barry C, Gomez M. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: Risk factors for acquisition and management. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:261–7.
8. Landelle C, Legrand P, Lesprit P, Cizeau F, Ducellier D, Gouot C, et al. Protracted outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* after intercontinental transfer of colonized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:119–24.
9. Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Ruiz J, Fernández-Rufete A, et al. Colonización/infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente y resistente a carbapenémicos: epidemiología y factores predictivos de infección. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:389–96.
10. Dijkshoorn L, Aucken H, Gerner-Smidt P, Janssen P, Kaufmann ME, Garaizar J, et al. Comparison of outbreak and nonoutbreak *Acinetobacter baumannii* strains by genotypic and phenotypic methods. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1519–25.
11. Di Popolo A, Giannouli M, Triassi M, Brisse S, Zarrilli R. Molecular epidemiological investigation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in four Mediterranean countries with a multilocus sequence typing scheme. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:197–201.