

# Clonas internacionales CC113 y CC92 de *Acinetobacter baumannii* no susceptibles a carbapenémicos en hospitales mexicanos: estudio multicéntrico



González-Villoria RAM<sup>1</sup>, Tamayo Legorreta E M,<sup>1</sup> Silva-Sánchez J\*,<sup>1</sup> Barrios Camacho H<sup>1</sup>, Garza-Ramos U<sup>1</sup>, Ceballos MA<sup>2</sup> Grupo de estudio.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas – INSP, <sup>2</sup>CCG-UNAM. <sup>3</sup>HUNL, E. Garza-González, G. M González; CMN 20 NOV/ISSSTE, Juana Salazar; CMNXXI/Card., A. Meza-Chavez, UMAE H de Pediatría, CMNOriente. R. Díaz Peña; HC Ignacio Morones Prieto/SLP, P. del C. Niño-Moreno, E. A. Turrubiarres-Martínez, J. Tovar-Oviedo, M. Magaña-Aquino; HGUruapan, Pedro Daniel Martínez, L E. Loperena Contreras; HGOaxaca, N. E. Rivera Martínez., Q. S. Cruz Martínez; HRM, J. Ayala, C. E. Guajardo-Lara; CMN La Raza, C. E. Santacruz Tinoco; INCAN, Patricia Cornejo y Patricia Volkow; H. C. Guadal., R Morfin-Otero, E. Rodríguez-Noriega. HGAc., A. Calderón, F. Jaimes-Dominguez, y B. González-Cervantes.

## ANTECEDENTES

*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (ABRC) es un patógeno nosocomial importante, asociado al uso de respirador en las unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>1</sup>. En las últimas décadas se han incrementado brotes causados por este patógeno, el cual está asociado a ciertos complejos clonales (CC) resistentes a carbapenémicos, mediada principalmente por la producción de oxacilinasas de los grupos 23, 24 y 58 cuyos genes pueden estar asociados a elementos de inserción como las ISAba.

## OBJETIVO

Determinar las secuencias tipo (ST) y los mecanismos asociados a resistencia a carbapenémicos en aislamientos clínicos de *A. baumannii*

## METODOLOGÍA

Se colectaron por conveniencia 192 aislamientos de *A. baumannii* provenientes de 16 hospitales en el periodo 2006-2014. La susceptibilidad antimicrobiana se determinó por Kirby Bauer y microdilución siguiendo las recomendaciones del CLSI. La relación clonal fue determinada por PFGE y las secuencias tipo (ST) del por Multi Locus Sequence Typing (MLST) de *A. baumannii* (<http://pubmlst.org>). Los complejos clonales se determinaron mediante eBURST (<http://eburst.mlst.net>). Las carbapenemasas tipo *bla*<sub>OXA51-like</sub>, *OXA23-like*, *OXA24-like*, *OXA58-like*, porina CarO, bomba de eflujo AdeABC y elementos de inserción asociados mediante PCR con oligos específicos. Los alelos tipo OXA se determinaron mediante secuenciación nucleotídica y se analizaron mediante BLASTn

## RESULTADOS

Los 192 fueron no susceptibles a imipenem; todos fueron sensibles a tigeciclina, colistina y la *bla*<sub>OXA51-like</sub>. Las OXAs adquiridas tuvieron una frecuencia de: *bla*<sub>OXA23-like</sub> (29.7%), *bla*<sub>OXA24-like</sub> (37.5%), *bla*<sub>OXA58-like</sub> (12%), sin OXA adquirida (21.4%). En relación a los 22 aislamientos seleccionados, la frecuencia de OXAs fue *bla*<sub>OXA-239</sub> 6/22 (27.3%), *bla*<sub>OXA72</sub> 7/22 (31.8%), *bla*<sub>OXA-58</sub> 4/22 (18%) y una OXA-469 Fig 1.

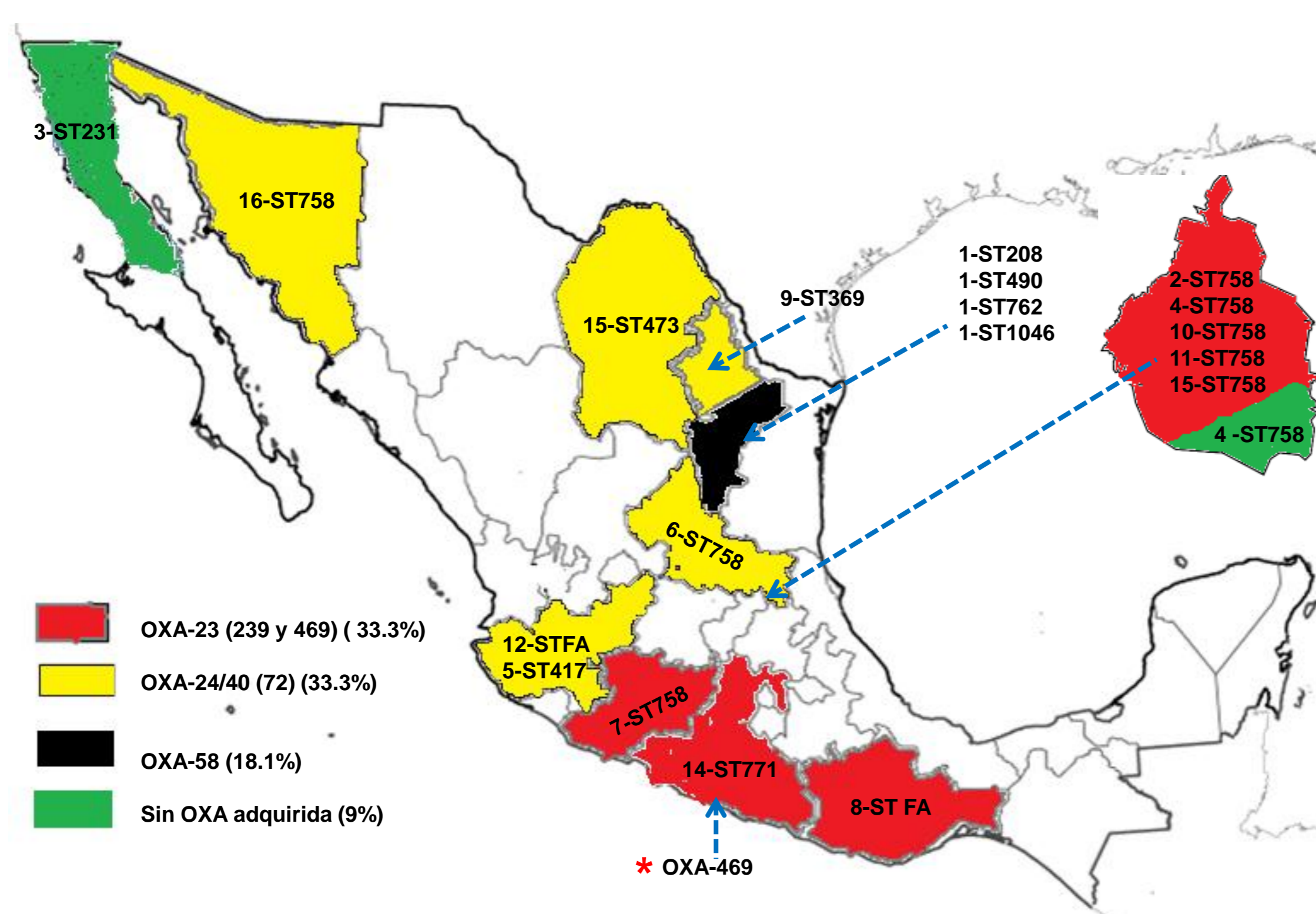


Fig 1. Distribución de las diferentes secuencias tipo "STs" y OXAs en México.

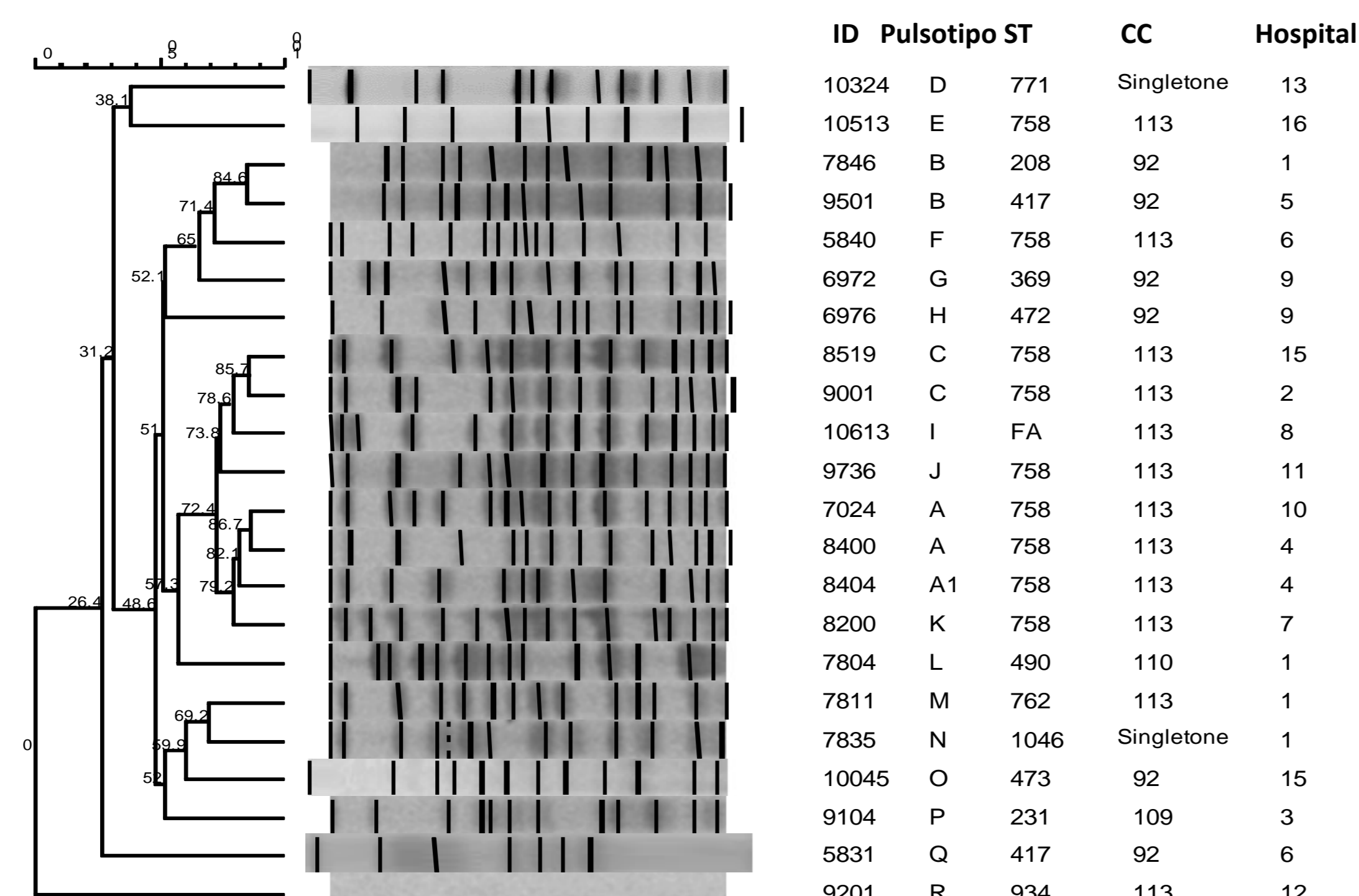


Fig 2. PFGE de los 22 aislamientos seleccionados. ID: número identificación, ST: Secuencia tipo, CC: complejo clonal.

Se obtuvo un pulsotipo por hospital, exceptuando el HUNL con 4 pulsotipos. Se seleccionaron 22 de los 191 aislamientos representativos en base al perfil de PFGE y de la presencia de OXAs (Fig 2). El análisis de *rpoB* fue positivo en los 22 aislamientos y correspondió a la genespecie 2 "*A. baumannii*" (Datos no mostrados). Se obtuvieron diez diferentes ST previamente reportadas y dos ST nuevas (ST1046 y uno por asignar). Los STs 758, 771, 1046 pertenecen al CC113. En cambio los STs, 208, 417, 473, 369 al CC92; 490 corresponden al CC110; 231 al CC109, finalmente el 771 correspondió a un singleton (Fig.3).

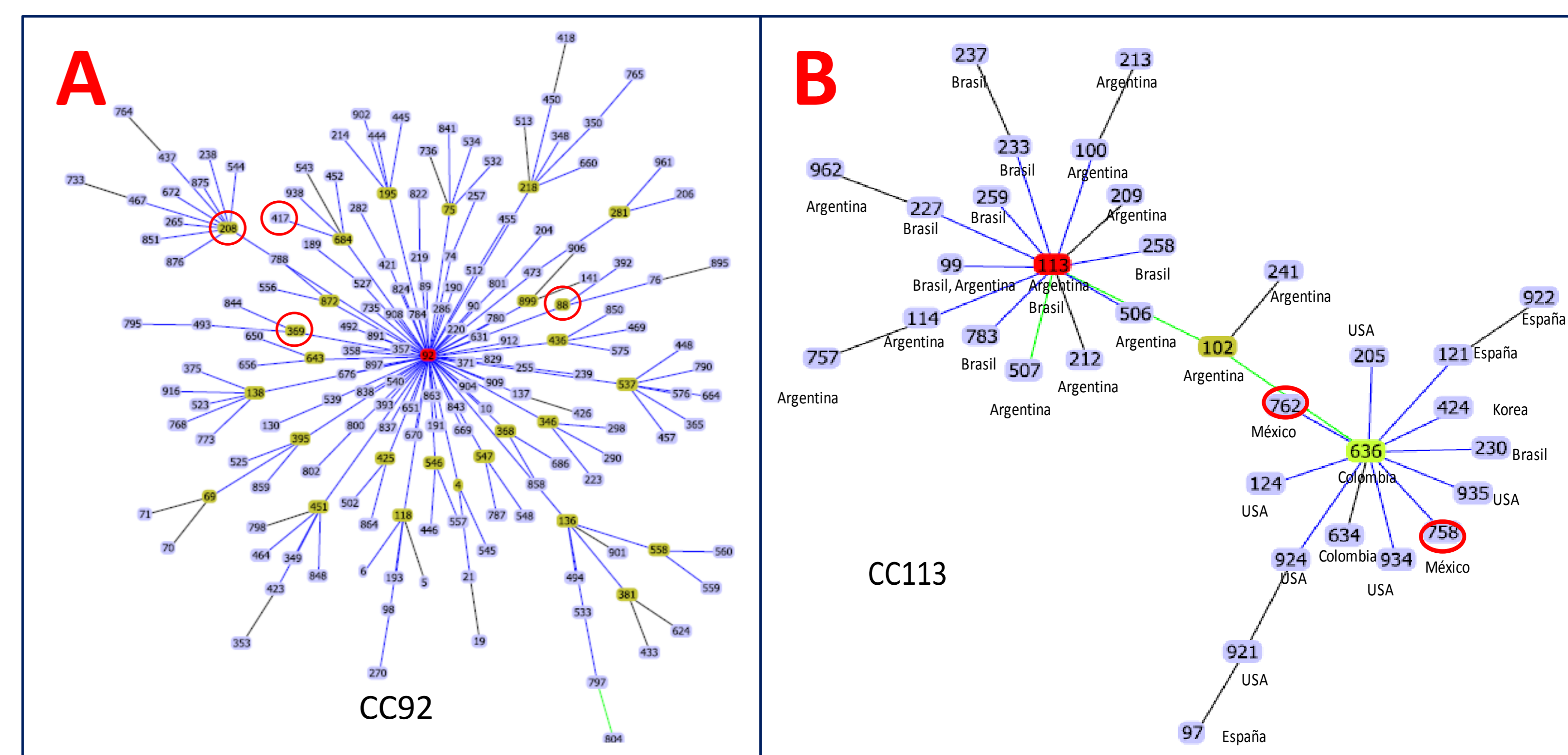


Fig 3. Diagrama eBURST A) complejo clonal internacional CC92 y B) CC113 complejo clonal Iberoamericano. Los círculos rojos corresponden a los STs (758,762,771, 490, 231, 208) reportados en el estudio. Cada línea indica que los STs conectados comparten 6 alelos con los demás miembros del CC.

Los 22 aislamientos presentaron la porina CarO, resistente a imipenem y/o meropenem y sensibles a tigeciclina y colistina. El 83% (18/22) presentaron la bomba de eflujo AdeABC. Los aislamientos que expresan OXA-72 tuvieron valores elevados de CMI a los carbapenémicos.

Tabla 1 Características de 22 aislamientos de *A. baumannii* resistentes a carbapenems

Aislamiento	Especimen <sup>b</sup>	Hospital <sup>a</sup>	Región	Fecha	ST	CC	<i>bla</i> <sub>OXA</sub>	Bomba de eflujo AdeABC	IMP	MER	TIG	CL
8400	SB	4	DF	08-10	758	113	51	-	4	8	0.03	0.06
8404	HEMO	4	DF	08-11	758	113	51 <sup>a</sup> , 239 <sup>c</sup>	+	8	16	0.03	0.03
9001	LCR	2	DF	05-11	758	113	51, 239 <sup>c</sup>	+	32	32	0.06	<0.015
7024	CATERER	10	DF	05-13	758	113	51, 239 <sup>c</sup>	+	32	32	0.5	0.03
9736	SB	11	DF	12-13	758	113	51, 239 <sup>d</sup>	+	16	32	0.125	<0.015
8519	RS	15	DF	02-12	758	113	51, 239 <sup>c</sup>	+	32	32	1	<0.015
5840	SECRECION	6	NE	12-09	758	113	51, 72	+	64	>64	2	0.06
10513	LCR	17	NO	03-12	758	113	51, 72	+	>64	>64	1	0.25
8200	HEMO	7	SO	08-10	758	113	51, 72	+	>64	>64	0.062	0.015
7811	LBA	1	NE	09-06	762	113	51, 58 <sup>a</sup>	+	32	16	0.03	<0.015
9201	HEMO	13	SO	08-13	934	113	51, 72	-	64	64	0.125	0.125
7835	TEJIDO	1	NE	07-07	1046	113	51, 58 <sup>a</sup>	+	32	8	0.03	<0.015
9501	HEMO	5	SO	08-11	417	92	51	+	16	16	0.5	1
5831	HEMO	6	NE	12-09	417	92	51, 72	+	64	64	0.125	0.125
10045	HERIDA	16	NE	11-11	473	92	51, 72	+	>64	>64	125	0.25
6976	SB	9	NE	05-13	472	92	51	+	32	2	0.06	<0.015
6972	SB	9	NE	05-13	369	92	51, 72	+	>64	>64	2	0.06
7846	LCR	1	NE	04-07	208	92	51 <sup>a</sup> , 58 <sup>a</sup>	+	16	8	0.125	<0.015
9104	SB	3	NE	10-10	231	109	51	-	4	16	0.062	<0.015
7804	LBA	1	NE	07-06	490	110	51, 58 <sup>a</sup>	+	8	16	0.062	0.03
10324	SB	14	SO	08-12	771	Singletone	51, 469 <sup>d</sup>	-	4	8	1	0.5
10613	SB	8	SO	06-13	FA	Singletone	51, 239 <sup>c</sup>	+	32	64	2	<0.015

<sup>a</sup> 1-HUNL, 2-CMN 20 NOV/ISSSTE, 3-H.G TIJUANA, 4-CARD/IMSS/CMNXXI, 5-H INFANTIL/IMSS/CMN OCCIDENTE, 6-HG IGNACIO MORONES PRIETO/SLP, 7-HG PEDRO DANIEL MARTÍNEZ/URUAPAN, 8-HGOAXACA, 9-HOSPITAL REGIONAL DE MONTERREY, 10- IMSS LA RAZA, 11-INCAN, 12-HC GUADALAJARA, 13-H G ACAPULCO, 14-ONCOLOGÍA, 15-H. TORREÓN, 16-UEM2/IMSS CD. OBREGÓN SONORA. SB = secreción bronquial, LCR = líquido cefalo raquídeo, CT = cateter, SR = secreción rectal, LBA: líquido bronco alveolar. <sup>1</sup>ISAba1 en asociación con OXA. <sup>4</sup>ISAba2 en asociación con OXA. <sup>5</sup>ISAba3 en asociación con OXA. (+) presencia, (-) ausencia.

## CONCLUSIONES

El estudio multicéntrico mostró una alta prevalencia de aislamientos de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos. Los análisis moleculares mostraron que predominan los complejos clonales CC113 y CC92. Así como la regionalización en el norte de los alelos OXA-72 y en el sur del país OXA-239. Las opciones terapéuticas para combatir estas infecciones son limitadas, se recomienda incrementar la vigilancia de este microorganismo para implementar medidas de contención.

## Bibliografía

1. Pleg AY, et al. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008; 21:538-82.
2. Tenover FC et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33:2233e9
3. Bartual SG S, et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Journal of clinical microbiology. 2005; 43:4382-90.