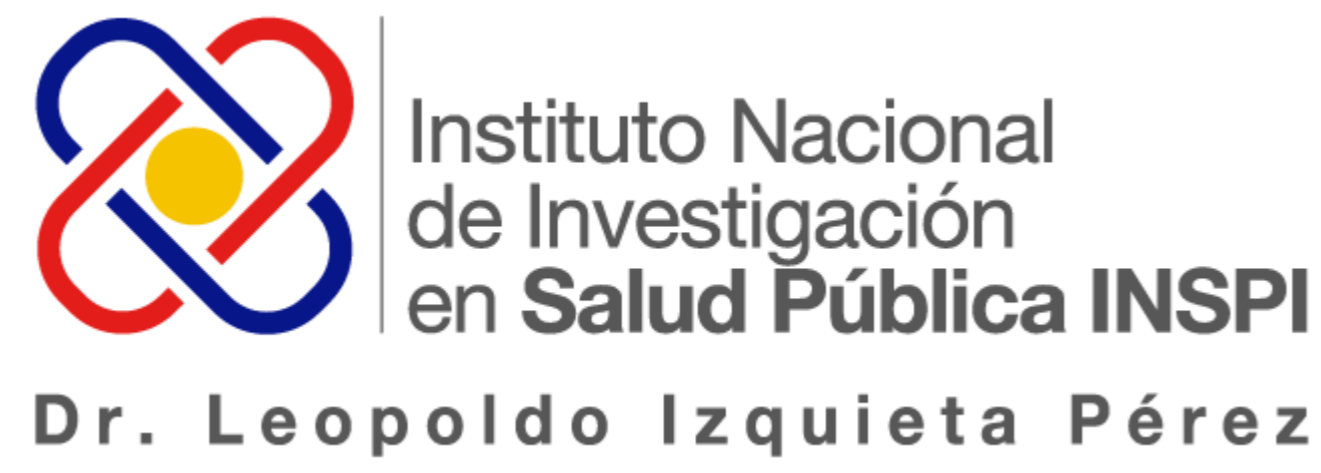


# "IDENTIFICACIÓN DE LA BOMBA DE EFLUJO TIPO AdeABC COMO MECANISMO DE RESISTENCIA A TIGECICLINA EN *Acinetobacter baumannii*"

V. Albán<sup>1,2</sup>, F. Sigcho<sup>2</sup>, C. Satán<sup>1</sup>, D. Núñez<sup>2</sup>, C. Navarrete<sup>2</sup>, K. Jaramillo<sup>1</sup>, J. Villacís<sup>1,2</sup>, A. Zabala<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos, Iquique N14-285 y Yaguachi, [valban@inspi.gob.ec](mailto:valban@inspi.gob.ec). <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Av. 12 de Octubre 1076 y Roca, [azabala@puce.edu.ec](mailto:azabala@puce.edu.ec).



## INTRODUCCIÓN

*Acinetobacter baumannii* es uno de los patógenos más importantes causante de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS). Está relacionado con pacientes inmunocomprometidos cuya estancia hospitalaria principalmente es la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La resistencia antimicrobiana de esta bacteria es marcada y se encuentra mediada por la expresión intrínseca de enzimas tipo Oxacilinasas que bloquean la acción de cualquier antibiótico betaláctámico, entre estos los carbapenémicos (1). Es por esto que se ha considerado a la tigeciclina como terapia alternativa para el tratamiento de este tipo de infecciones; sin embargo, en la actualidad existen reportes de resistencia a este antibiótico relacionado con la presencia y sobreexpresión de bombas de eflujo, destacándose la de tipo AdeABC (2). El objetivo del presente estudio fue identificar la bomba de eflujo tipo AdeABC como un mecanismo de resistencia a tigeciclina y correlacionarlo con perfiles de susceptibilidad presentados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Un total de 85 aislados pertenecientes al Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos fueron analizados. Las cepas se caracterizaron a nivel de especie (3), posteriormente se obtuvieron sus perfiles de susceptibilidad y se amplificaron los genes de la bomba de eflujo tipo AdeABC siguiendo el esquema propuesto (Figura 1). Se utilizó una prueba estadística (*t Student*) para compara medias entre la CMI de tigeciclina y la CMI de tigeciclina con CCCP.

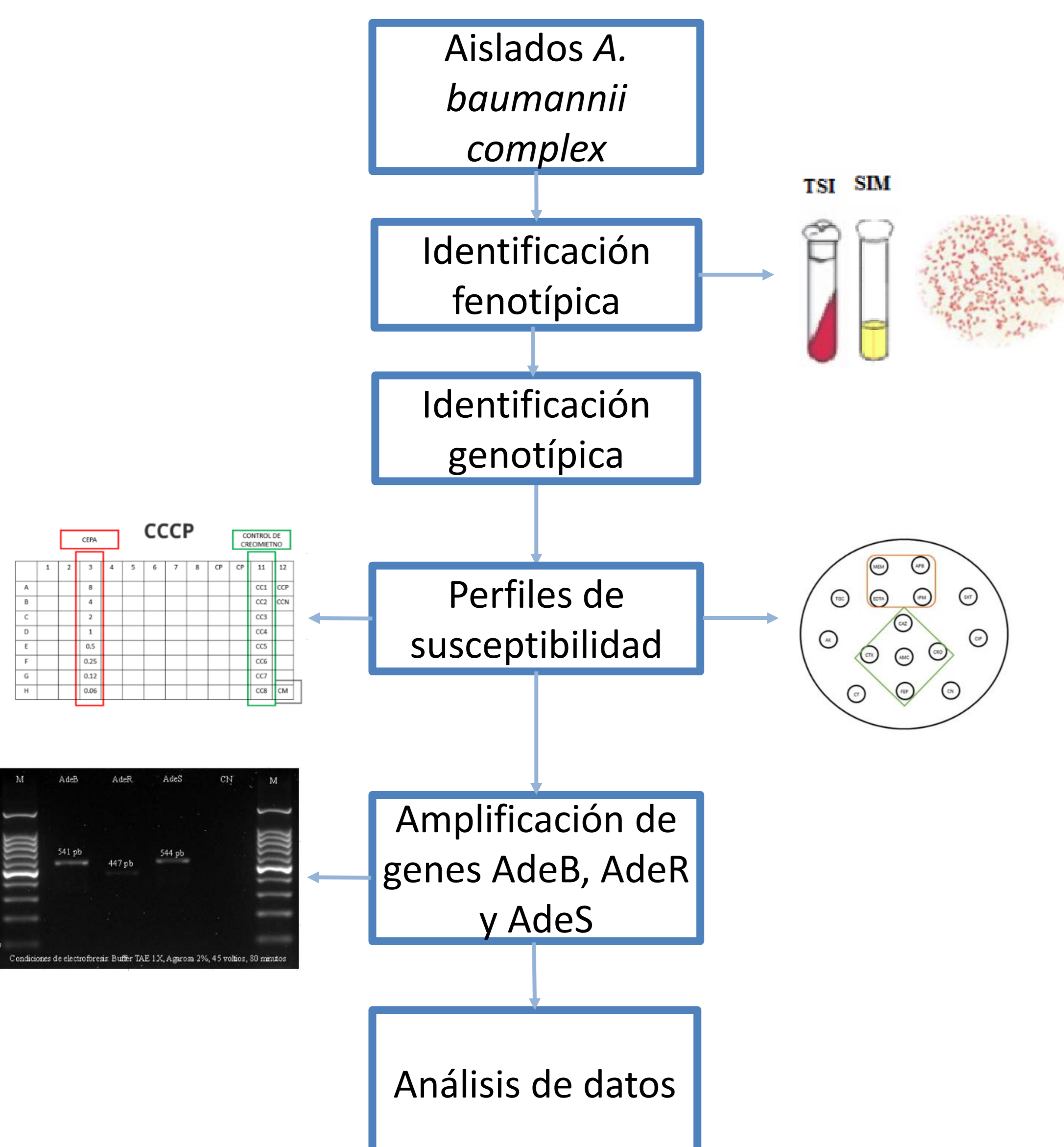


Figura 1. Esquema de trabajo para análisis de cepas de *A. baumannii*.

## RESULTADOS

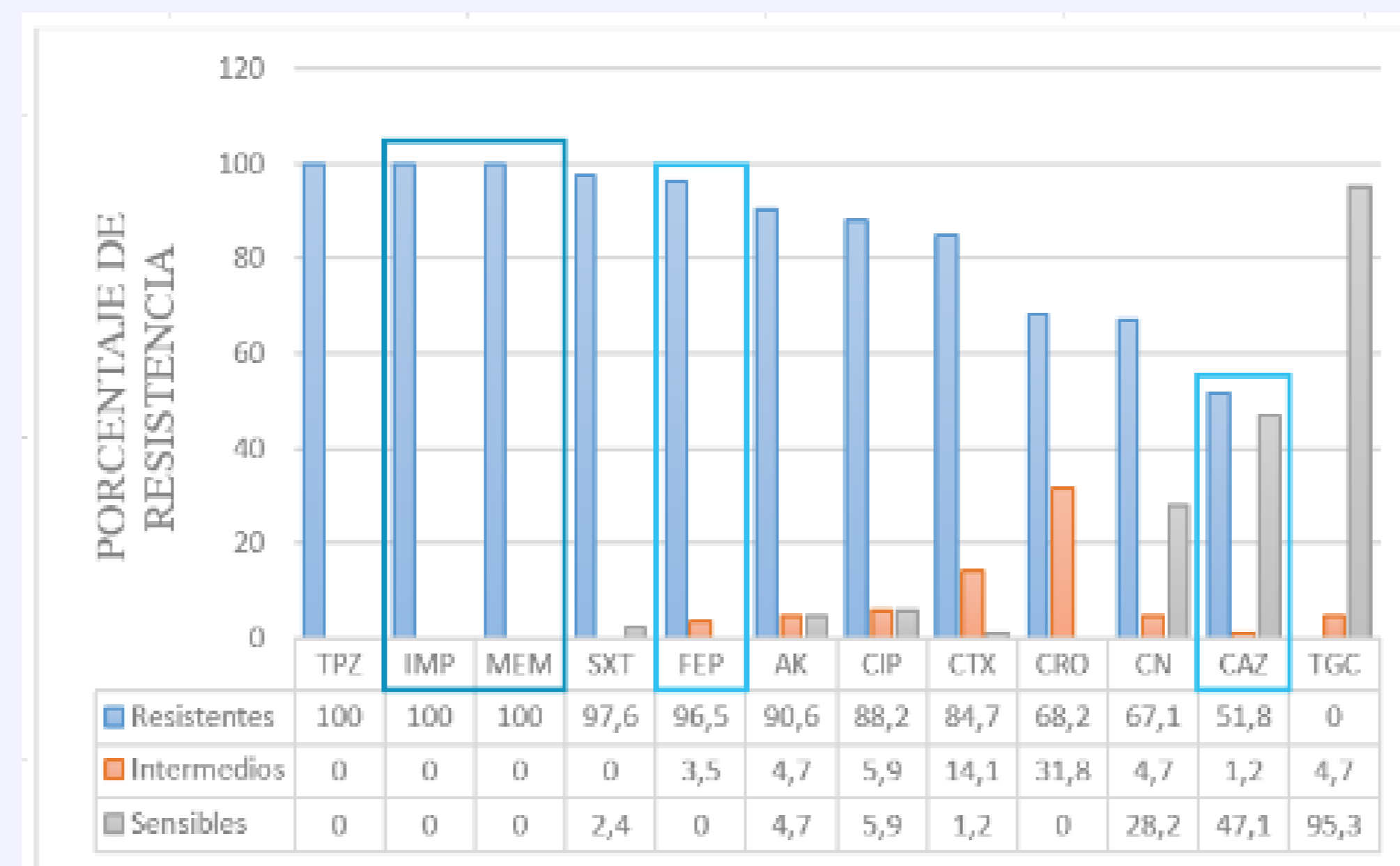
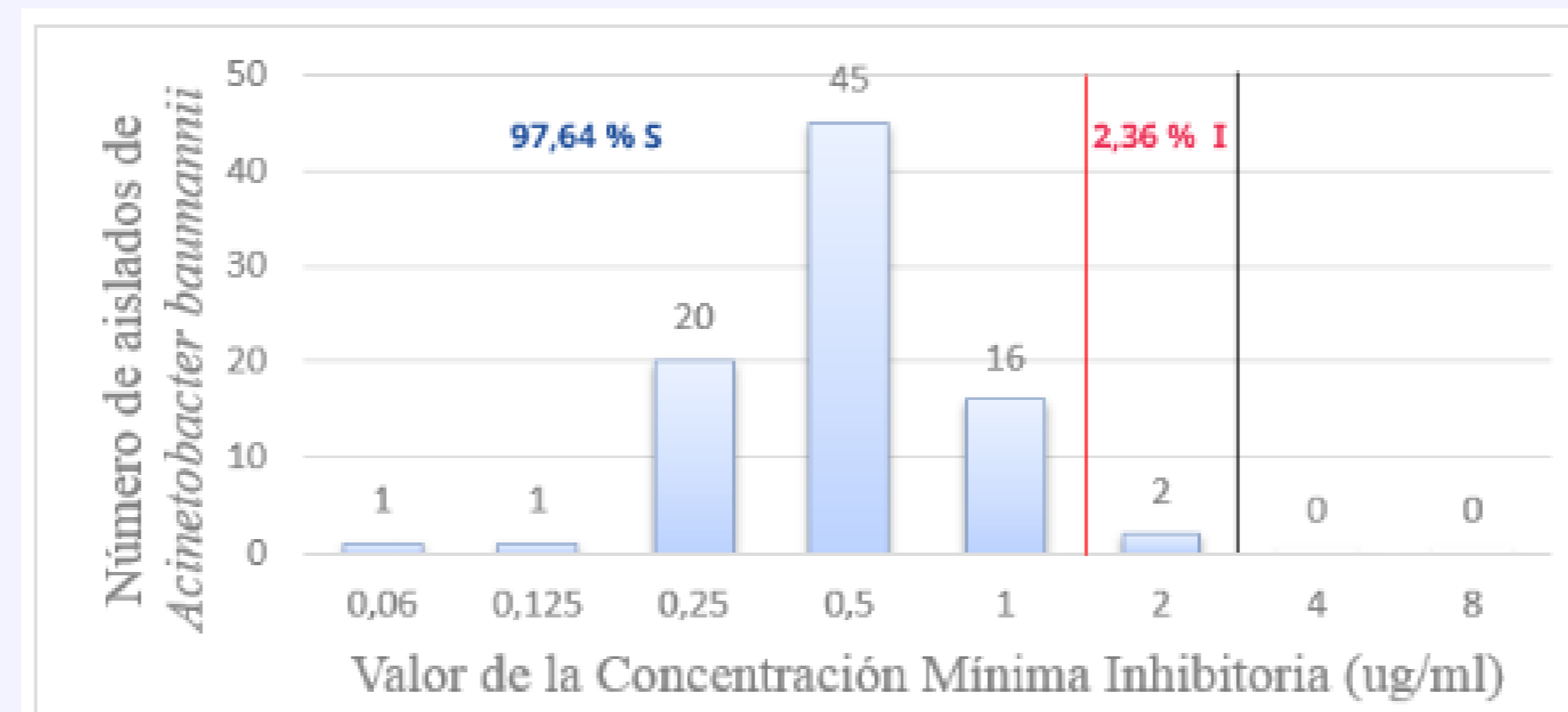


Figura 2. Gráfico de barras de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en *Acinetobacter baumannii*.



Acción bomba de eflujo con el uso del inhibidor CCCP		
Sin acción:	1 dilución:	2-5 diluciones:
43,53%	18,82%	37,64%

Figura 3. Número de aislados de *Acinetobacter baumannii* de acuerdo al valor de la Concentración Mínima Inhibitoria y la acción del CCCP

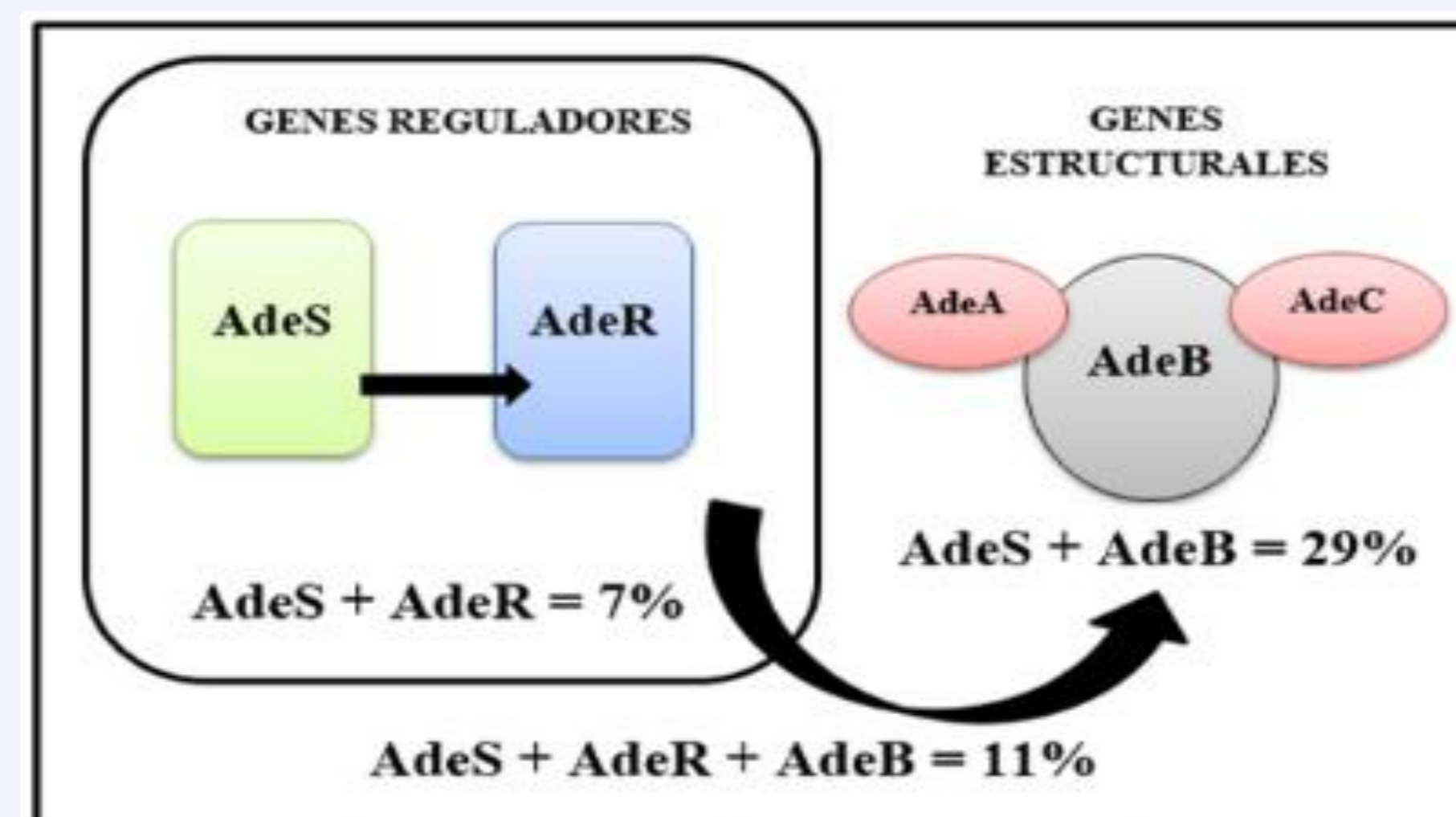


Figura 4. Distribución de los genes de la bomba de eflujo tipo AdeABC en *Acinetobacter baumannii*

Cepas	Categorías de Antimicrobianos									Fenotipo Resistente
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
51							NT	NT		XDR
52							NT	NT		XDR
55							NT	NT		XDR
56							NT	NT		XDR
62							NT	NT		XDR
72							NT	NT		XDR
74							NT	NT		XDR
78							NT	NT		XDR
79							NT	NT		XDR

Categorías: A: Aminoglucósidos; B: Carbapenémicos; C: Fluoroquinolonas; D: Inhibidores  $\beta$ -lactamasas; E: Cefalosporinas; F: Inhibidores vía del Folato; G: Penicilinas+ Inhibidores de  $\beta$ -lactamasas; H: Polimixinas; I: Tetraciclinas.  El aislado es susceptible a todos los antimicrobianos pertenecientes a la categoría.  El aislado es resistente a algunos, pero no todos los antimicrobianos listados en la categoría.  El aislado es resistente a todos los antimicrobianos de la categoría. NT El aislado no fue probado ante ningún antimicrobiano de la categoría

Tabla 1: Fenotipos de resistencia de los aislados que presentan la bomba de eflujo tipo AdeABC.

## CONCLUSIONES

- Los aislados de *A. baumannii* analizados son resistentes a la mayor parte de antimicrobianos incluyendo carbapenémicos y cefalosporinas que han venido siendo útiles como tratamiento en estas infecciones.
- Aún cuando en el estudio realizado por Costello (2016), se demuestra una resistencia a tigeciclina del 5.2% a nivel de Latinoamérica, en esta investigación no se encontraron cepas de *A. baumannii* con el perfil antes mencionado.
- Puesto que no se obtuvieron cepas resistentes a tigeciclina, no se pudo correlacionar la presencia de la bomba de eflujo con la acción fenotípica, sin embargo, se las relacionó con sus fenotipos resistentes, siendo así, que todas aquellas cepas poseedoras de la bomba de eflujo tipo AdeABC fueron categorizadas con perfil XDR.
- Las diferencias entre la CMI de la tigeciclina y la CMI con CCCP fueron significativas ( $p < 0,015$ ), lo que señala la presencia de bombas de eflujo en el 37,64% de cepas de *A. baumannii*.
- La tigeciclina puede ser utilizada como opción terapéutica tomando en cuenta la realidad del paciente y sobre todo el tipo de muestra. Sin embargo, con el fin de prolongar la vida útil del antibiótico, se recomienda usarlo en terapia combinada.

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue financiado por el proyecto M13476 de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y realizado en las instalaciones de la misma, en colaboración con el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública- CRN Resistencia a los Antimicrobianos.

## REFERENCIAS

- Doi, Y., Murray, G., & Peleg, A. *Acinetobacter baumannii: Evolution of Antimicrobial Resistance - Treatment Options*. Thieme Medical Publishers. 2016; 36(1), pp. 85–98.
- Costello, S., Gales, A., Morfin, R., Jones, R., & Castanheira, M. *Mechanisms of Resistance, Clonal Expansion, and Increasing Prevalence of Acinetobacter baumannii Strains Displaying Elevated Tigecycline MIC Values in Latin America*. Microbial Drug Resistance. 2016 ; 22(4), pp. 253–830.
- Lee, M., Jang, S., Li, X., Park, G., Kook, J., Kim, M. J., Moon, D. *Comparison of rpoB gene sequencing, 16S rRNA gene sequencing, gyrB multiplex PCR, and the VITEK2 system for identification of Acinetobacter clinical isolates*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2014; 78(1), pp. 29–34.
- Sun, J., Perng, C., Lin, J., Yang, Y., Chan, M., Chang, T., Chiueh, T. *AdeRS combination codes differentiate the response to efflux pump inhibitors in tigecyclineresistant isolates of extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014; 33(12), pp. 2141–2147.
- Ardebili, A., Lari, A., & Talebi, M. *Correlation of ciprofloxacin resistance with the AdeABC efflux system in Acinetobacter baumannii clinical isolates*. Annals of Laboratory Medicine. 2014; 34(6), pp. 433–438.