

***Acinetobacter baumannii*, un patógeno de difícil control más allá de la
resistencia a los antibióticos**

**Acinetobacter baumannii, a pathogen that is difficult to control beyond
antibiotic resistance**

Jorge Leonardo Reyes

jlreyesq@unadvirtual.edu.co

María Consuelo Bernal L

maria.bernal@unad.edu.co

<http://orcid.org/0000-0002-9049-1629>

Resumen

El *Acinetobacter baumannii* es considerado actualmente como un patógeno bacteriano de alta relevancia en el contexto hospitalario por su alta mortalidad y resistencia a los antimicrobianos. Acorde a la OMS se considera de prioridad crítica en primer nivel de consideración para el desarrollo de nuevos antibióticos y alternativas terapéuticas. Su relevancia ha ido en aumento considerando su genoma plástico y facilidad de mutar en condiciones adversas. Adicional a su carácter de patógeno multiresistente, los estudios han descrito la presencia de factores de virulencia de diversos tipos que aumentan su capacidad de producir enfermedad y mantenerse en el ambiente y respaldan el carácter de patógeno de importancia en la salud pública.

Palabras Clave: Patógenos biológicos, Fenómenos Fisiológicos Bacterianos, Factores de virulencia, Biopelículas.

Abstract

Acinetobacter baumannii is currently considered a highly relevant bacterial pathogen in hospital settings due to its high mortality rate and antimicrobial resistance. According to the World Health Organization (WHO), it is considered a critical priority for the first level of consideration for the development of new antibiotics and

therapeutic alternatives. Its relevance has been increasing given its plastic genome and ability to mutate under adverse conditions. In addition to its multi-resistant nature, studies have described the presence of various types of virulence factors that increase its ability to cause disease and persist in the environment, supporting its status as a pathogen of importance to public health.

Keywords: Biological pathogens, Bacterial physiological phenomena, Virulence factors, Biofilms.

Introducción

Los estudios sobre el *Acinetobacter* spp iniciaron alrededor de 1911 cuando se aisló de una muestra de suelo y en su momento se denominó *Micrococcus calcoacticus*; el nombre de este género proviene de la palabra griega Kinetos-bacter que a su vez significa bastoncillo inmóvil y hasta nuestros días, los estudios moleculares han permitido identificar más de 65 especies válidamente dentro del género *Acinetobacter*. (Sarshar et al., 2021).

De este género la especie más común o de mayor relevancia clínica es *Acinetobacter baumannii*. Estas son bacterias bacilares, Gram-negativas, aerobias estrictas, no fermentadoras, oxidasa-negativas, catalasa-positivas y no pigmentadas o pigmentadas de amarillo pálido a gris en medio de cultivo. (Lin y Lan, 2014). Otros integrantes del género incluyen *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter seifertii* y *Acinetobacter dijkshoornia*. (Harding et al., 2018).

Si bien en un momento se consideraba este microorganismo no patógeno o benigno, en la actualidad se considera una amenaza global en la atención de la salud, puesto que es considerado un microorganismo multiresistentes a fármacos. En este sentido es importante considerar que se encuentra incluido en el acrónimo ESKAPE, que incluye patógenos de alta importancia en Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) por su virulencia y multirresistencia: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. (Mulani et al., 2019). Los cuadros clínicos con los que se encuentra frecuentemente asociado son neumonías

asociada a ventiladores o infecciones del torrente sanguíneo de pacientes que se encuentran en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos), y en menor frecuencia el *A. baumannii* puede producir infecciones en la piel y tejidos blandos o en sitios quirúrgicos, pudiendo también producir infecciones en la comunidad en pacientes con comorbilidades. (Harding et al., 2018).

La relevancia de este patógeno a nivel de atención en salud ha ido creciendo por su facilidad para generar resistencia, el aumento de la detección del patógeno como agente causal de cuadro infeccioso no solo a nivel hospitalario sino a nivel ambulatorio y la presencia de múltiples factores de virulencia. (Lee et al., 2017).

En 2017, el *A. baumannii* resistente a los carbapenems generó aproximadamente 8500 cuadros infecciosos en pacientes hospitalizados y 700 muertes en los Estados Unidos acorde a lo establecido para el 2019 por el CDC. (Centro de Control y Prevención de enfermedades, 2019). En Colombia, según lo reportado por el Ministerio de Salud y Protección Social, *A. baumannii* representó para 2014 el 3.1% de microorganismos multirresistentes aislados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) del país, refiriéndose adicionalmente un alto porcentaje de resistencia a los carbapénicos. (Rodríguez et al., 2016). Esto respalda la importancia de profundizar en el conocimiento del patógeno y sus múltiples herramientas como agente infeccioso, para el caso de este trabajo sus factores de virulencia sobre los que se profundizará en el presente documento.

Desarrollo

Para *A. baumannii*, cabe aclarar que en la actualidad hay más de 50 especies incluidas para este género, sin embargo clínicamente las especies más importantes se incluyen filogenéticamente en el complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (*Acb*) que consta de 5 especies *A. baumannii* (Bouvet y Grimont, 1986), *Acinetobacter nosocomialis* (Nemec et al., 2011), *Acinetobacter pittii* (Nemec et al., 2011), *Acinetobacter seifertii* (Nemec et al. 2015) y *Acinetobacter dijkshoornia* e (Cosgaya et al., 2016), así como una especie no patógena, *Acinetobacter calcoaceticus*. Frecuentemente estos miembros

patógenos del complejo abc se identifican como *A. baumannii* y estas similitudes pueden indicar que posean factores de virulencia comunes.

Los avances tecnológicos han permitido en las últimas décadas descubrir y comprender aspectos relevantes de la ultraestructura y fisiología bacteriana, que le brindan facilidad y fortaleza para su actuar como patógeno, si bien quedan cosas por dilucidar. Como tal, una bacteria patógena es capaz de producir daño en su hospedero y se concibe la virulencia como una medida cuantitativa de la patogenicidad, que se mide por el número de microorganismos necesarios para causar una enfermedad; puede ser así más o menos patógena. (Cárdenas-Perea et al., 2014). Estos factores de virulencia favorecen la sobrevivencia o el crecimiento del patógeno durante la infección.

En general las biopelículas se consideran un importante factor de virulencia y han sido descritas como grupos de microorganismos que se encuentran incluidos en una matriz de exopolisacáridos (EPS), proteínas y DNA extracelular, que pueden mantenerse en superficies celulares o bien en estructuras no vivas y brindan a los microorganismos allí incluidos mayor resistencia a factores como antibióticos, medio ambiente adverso o bien la respuesta inmune del hospedero. (Gunn et al., 2016). En relación a *A baumannii*, las cepas productoras de biopelícula son predominantes de ambientes hospitalarios. En las comunidades polimicrobianas presentes en las biopelículas, se genera diversidad genética que impacta el tratamiento a las enfermedades infecciosas. Es el caso del mejoramiento del entorno en biopelículas con *A baumannii* cuando hay aumento de exopolisacáridos por la presencia de *pseudomona* sp. (Eze et al., 2018). Las biopelículas facilitan la generación de infecciones crónicas persistentes, esto se debe a que las bacterias que crecen dentro de ellas aumentan su tolerancia a antibióticos y antisépticos y facilitan el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. Adicionalmente moléculas de la matriz extracelular como los EPS facilitan la evasión de la respuesta inmunitaria del huésped (Ortega y Hernández, 2018).

Se ha establecido que existen diversos factores fisicoquímicos con impacto en la formación de biopelículas en *A baumannii*. Entre estos tenemos la temperatura, ya

que se ha visto que la alta temperatura induce la producción de polisacáridos; la presencia de nutrientes, considerando que se facilita la producción de biopelículas en bajas concentraciones de nutrientes; la superficie de crecimiento, teniendo en cuenta que la superficie rugosa facilita el desarrollo de biopelículas; el pH y los iones considerando que los cationes divalentes mejoran la unión bacteriana a las superficies. (Eze et al., 2018).

De otro lado como para otras bacterias, los apéndices superficiales como pilis, las adhesinas y las estructuras superficiales protectoras, como polisacáridos capsulares, ayudan a mantener y favorecen la formación de biopelículas. (Harding et al., 2017). Esto ya que favorecen la fase de adhesión en la cual las bacterias se depositan sobre una superficie e inician la formación de la biopelícula. (Ortega y Hernández, 2018). Adicionalmente, genéticamente *A. baumannii* codifica la producción de Proteínas Asociadas a Biopelículas (Bap_{Ab}), importantes en la adhesión célula-célula o bien con titanio o poliestireno presentes en entornos hospitalarios. Algunas cepas de *A. baumannii* también codifican proteínas similares a Bap, BLP1 y BLP2 que facilitan la formación de biopelículas. (De Gregorio, et al., 2015). De otro lado, presentan *Proteínas de membrana externa* (OMP), que son también factores de virulencia, favorecen los procesos de adhesión a integrinas, proteínas de adherencia de unión, fibronectina y citoesqueleto y ayudan a invadir las células del hospedero por parte de la bacteria. (Karampatakis et al., 2024).

La formación de biopelículas implican, posterior a la adhesión, un proceso de agregación de bacterias con características particulares que se activa cuando se producen señales de detección de quórum (QS) y permiten en condiciones estresantes como condiciones ambientales particulares, la formación de la biopelícula. (Moreno et al., 2017). El *quorum sensing* (QS) es un sistema de comunicación que poseen las bacterias, que permite inducir o reprimir la expresión de genes que codifican la síntesis de factores de virulencia o enzimas relacionados con la síntesis de componentes de la matriz extracelular de las biopelículas como EPS y proteínas. (Ortega y Hernández, 2018).

Los actuales estudios no han encontrado o definido la presencia particular de una toxina en *A. baumannii* que pueda ser responsable particular de su virulencia y establecen su fortaleza entre otras cosas en su capacidad de resistir y sobrevivir en condiciones desfavorables. Como lo establecen Sarshar et al. (2021), “la supervivencia ambiental de *A. baumannii* depende de su capacidad para persistir frente a la desecación, la desinfección y el estrés oxidativo”. En relación a la resistencia a la desecación, se considera relacionada con varios factores. La deshidratación provoca un daño dentro de una célula ya que las proteínas se desnaturalizan, el ADN deshidratado pierde estabilidad, las temperaturas de fusión de las membranas aumentan y la rehidratación puede también ser dañina. (Zeidler y Müller 2019). Es importante considerar que la desecación puede producir daños en el ADN que induce procesos de reparación y aumenta la tasa de mutación, facilitando la generación de resistencia a los antibióticos. (Norton et al., 2013). Si bien para *A. baumannii* se considera que presenta una resistencia a la desecación alta, esta varía acorde a la cepa y se han relacionado como aspectos importantes el lipooligosacárido (LOS) por brindarle asimetría a la membrana externa de la bacteria, donde el lípido A también al modificarse enzimáticamente, fortalece la membrana y protege de la desecación; adicionalmente se ha propuesto un efecto protector contra la desecación por parte de los polisacáridos de la cápsula y se reconoce la acción protectora de las biopelículas (Zeidler y Müller 2019).

Entre los mecanismos de defensa de *A. baumannii* se encuentran las bombas de eflujo, que son también factores de virulencia importantes ante la presencia de antibióticos. Esto teniendo en cuenta que las bombas de eflujo aumentan la liberación de los antibióticos de la célula bacteriana y así disminuye la concentración del fármaco. Son proteínas transportadoras y existen para *A. baumannii* diferentes familias: División de nodulación por resistencia (RND), Eflujo de compuestos antimicrobianos proteobacterianos (PACE), Pequeña resistencia a múltiples fármacos (SMR). Estas estructuras apoyan el establecimiento de *A. baumannii* como microorganismo multidrogaresistente (MDR), si bien están relacionadas también con otras funciones como la motilidad relacionada con la superficie, las actividades

de detección de quórum y vías relacionadas con la formación de biopelículas. (Karampatakis et al., 2024).

Recientemente Chin et al. (2018) reportan estudios del trabajo sobre un fenotipo de colonia translúcida y es avirulento (denominado AV-T por los autores), el otro produce colonias opacas (VIR-O). Las bacterias aisladas del torrente sanguíneo de los pacientes siempre pertenecen a la subpoblación VIR-O que no es solo la subpoblación responsable del brote de la enfermedad, sino que también es importante para su propagación endémica y para la persistencia de la bacteria. La subpoblación VIR-O tiene una cápsula gruesa y es mucho más resistente a la desecación, los antimicrobianos y los desinfectantes, mientras que la forma AV-T podría ser ventajosa en ambientes fuera del huésped debido a una mayor formación de biopelículas y un mejor crecimiento en un medio pobre en nutrientes.

Conclusiones

La importancia de *A baumannii* en la salud pública a nivel global sigue cobrando relevancia dada la riqueza de su genoma, que le permite la generación de múltiples factores de virulencia que le dan su carácter de bacteria multidrogoresistente y por tanto agresividad en el momento de la infección, así como facilidad de mantenerse en condiciones adversas y ambientes hospitalarios resistiendo condiciones como desecación y agresión de antisépticos. Avanzar en su estudio es relevante para dilucidar herramientas que permitan su tratamiento y control.

Conflicto de intereses: Los autores establecen que no se presentan conflictos de intereses

Bibliografía

Bouvet, P.J.M & Grimont, P.A.D. (1989). Taxonomía del género *Acinetobacter* con el reconocimiento de *Acinetobacter-Baumannii* Sp-Nov, *Acinetobacter-Haemolyticus* Sp-Nov, *Acinetobacter-Johnsonii* Sp-Nov y *Acinetobacter-Junii* Sp-Nov y descripciones modificadas de *Acinetobacter-Calcoaceticus* y *Acinetobacter-Lwoffii*. *Int J Syst Bacteriol* 36, 228-240. <https://doi.org/10.1099/00207713-36-2-228>

Cárdenas-Perea, M. E., et al. (2014). Factores de virulencia bacteriana: la “inteligencia” de las bacterias. *Elementos* 94 35-43
<https://elementos.buap.mx/directus/storage/uploads/00000001145.pdf>

Centro de Control y Prevención de Enfermedades CDC (2019). Acinetobacter
https://www.cdc.gov/acinetobacter/about/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/hai/organisms/acinetobacter.html

Chin, C.Y., Tipton, K.A., Farokhyfar, M., Burd, E.M., Weiss, D.S y Rather, P.N (2018). A high-frequency phenotypic switch links bacterial virulence and environmental survival in *Acinetobacter baumannii*. *Nat Microbiol* 3: 563 – 569.
DOI: [10.1038/s41564-018-0151-5](https://doi.org/10.1038/s41564-018-0151-5)

Cosgaya, C et al. (2016). *Acinetobacter dijkshoorniae* sp. nov., un miembro del complejo *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* recuperado principalmente de muestras clínicas en diferentes países. *Int J Syst Evol Microbiol* 66, 4105–4111. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001318>

De Gregorio, E et al. (2015). Biofilm-associated proteins: news from *Acinetobacter*. *BMC Genomics* 16 , 933, DOI: [10.1186/s12864-015-2136-6](https://doi.org/10.1186/s12864-015-2136-6)

Eze, E.C, Chenia, H.Y, El Zowalaty, M.E. (2018). *Acinetobacter baumannii* biofilms: effects of physicochemical factors, virulence, antibiotic resistance determinants, gene regulation, and future antimicrobial treatments. *Infect Drug Resist.* 15; 11:2277-2299. DOI: [10.2147/IDR.S169894](https://doi.org/10.2147/IDR.S169894)

Gunn, J.S, Bakaletz, L.O, Wozniak, D.J. (2016). Lo que está afuera importa: el papel de la sustancia polimérica extracelular de las biopelículas Gram-negativas para evadir la inmunidad del huésped y como objetivo para la intervención terapéutica. *J Biol Chem.* 291 (24):12538–12546.

Harding, C.M., Hennon, S.W., Feldman, M.F. (2018). Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nat Rev Microbiol.*16(2):91-102. DOI: [10.1038/nrmicro.2017.148](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148)

Karampatakis, T., Tsergouli, K., Behzadi, P. (2024). Plasticidad pangenómica y factores de virulencia: un tesoro natural para *Acinetobacter baumannii*. *Antibiótics*, 13 (3), 257; <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030257>

Lee, C.R., Lee, J.H., Park, M., Park, K.S., Bae, I.K., Kim, Y.B., Cha, C.J, Jeong, B.C, Lee, S.H. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol.* 13;7:55. DOI: [10.3389/fcimb.2017.00055](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055)

Lin, M. F & Lan, C. Y. (2014). Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: from bench to bedside. *World J. Clin. Cases.* 2, 787–814. DOI: [10.12998/wjcc.v2.i12.787](https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.787)

Moreno-Gómez, S., Sorg, R.A, Domenech, A, et al. (2017). La detección de quórum integra señales ambientales, densidad celular e historial celular para controlar la competencia bacteriana. *Nat Comun.* 8 (1): 854

Mulani, Mansura S.; Kamble, Ekta E.; Kumkar, Shital, N.; Tawre, Madhumita S.; Pardesi, Karishma, R. (2019) Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review *Frontiers in Microbiology* **10**: 539. [doi:10.3389/fmicb.2019.00539](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539).

Nemec, A et al. (2011). Caracterización genotípica y fenotípica del complejo *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* con la propuesta de *Acinetobacter pittii* sp. nov. (anteriormente *Acinetobacter* genómico especie 3) y *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (anteriormente especie genómica de *Acinetobacter* 13TU). *Res Microbiol* 162 , 393–404, DOI: [10.1016/j.resmic.2011.02.006](https://doi.org/10.1016/j.resmic.2011.02.006)

Nemec, A et al. (2015). *Acinetobacter seifertii* sp. nov., un miembro del complejo *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* aislado de muestras clínicas humanas. *Int J Syst Evol Microbiol* 65, 934–942. DOI: [10.1099/ijs.0.000043](https://doi.org/10.1099/ijs.0.000043)

Norton, M.D., Spilkia, A.J y Godoy, V.G (2013). Resistencia a los antibióticos adquirida a través de una respuesta inducible por daños en el ADN en *Acinetobacter baumannii* . *J Bacteriol* 195: 1335 – 1345. DOI: [10.1128/JB.02176-12](https://doi.org/10.1128/JB.02176-12)

Ortega-Peña, S & Hernández-Zamora, E. (2018). Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 75(2), 79-88. <https://doi.org/10.24875/bmhim.m18000012>

Rodriguez, R., Bustillo, D., Caicedo, D., Cadena, D., Castellanos, C. (2016). *Acinetobacter baumannii*: patógeno multirresistente emergente. *MÉD.UIS*.29(2):113-35.

<https://biblat.unam.mx/hevila/MedicasUIS/2016/vol29/no2/10.pdf>

Sarshar, M., Behzadi, P., Scribano, D., Palamara, A.T., Ambrosi, C. (2021). *Acinetobacter baumannii*: An Ancient Commensal with Weapons of a Pathogen. *Pathogens*.10(4):387. doi: [10.3390/pathogens10040387](https://doi.org/10.3390/pathogens10040387)

Zeidler, S & Müller,V. (2019). Coping with low water activities and osmotic stress in *Acinetobacter baumannii*: significance, current status and perspectives. *Environ Microbiol*. 21(7):2212-2230. DOI: [10.1111/1462-2920.14565](https://doi.org/10.1111/1462-2920.14565)