



FACULTAD DE MEDICINA UNAM
División Estudios de Posgrado
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente



**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Caracterización clínica, microbiológica y molecular de un
brote de *Acinetobacter baumannii* panresistente en una
unidad de cuidados intensivos pediátricos**

**Registro Número:
R2013-1302-2**

**Presenta:
Dr. Jesús Pavel López Barrera**

**Director de tesis:
M.C./E.I. Rafael Díaz Peña**

N° REGISTRO CLIS: R2013-1302-2



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

Caracterización clínica, microbiológica y molecular de un brote de *Acinetobacter baumannii* panresistente en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

Protocolo de tesis para obtener el diploma de subespecialidad en INFECTOLOGÍA
PEDIÁTRICA

Presenta:

Dr. Jesús Pavel López Barrera

Director de tesis:

M.C./E.I. Rafael Díaz Peña

Dirigido a: Dr. Rafael Díaz Peña, Jefatura de Infectología Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO IMSS, domicilio: Belisario Domínguez #735 colonia Independencia, Teléfono 3668 3000 extensión 31739, correo electrónico: rdp581@hotmail.com

Autores

Tesista

Dr. Jesús Pavel López Barrera

Residente de segundo año de Infectología Pediátrica

UMAE Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional de Occidente.

Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

E mail: jezuznay@hotmail.com

Asesores metodológicos

M.C.S.P. Carolina Ortega Franco

Médico Especialista en Epidemiología

Jefe de la División de Epidemiología

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS

Dra. Martha Marcela Espinoza Oliva

Médico Especialista en Infectología Pediátrica

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	3
Marco teórico	5
Antecedentes	14
Justificación Magnitud Trascendencia Factibilidad Vulnerabilidad	17
Planteamiento del problema	18
Pregunta de investigación	20
Objetivos General Específicos	21
Material y métodos Diseño de estudio Universo de estudio Tamaño de muestra Sedes Criterios de inclusión Criterios de no inclusión Análisis estadístico	22
Desarrollo del proyecto	24
Recursos y financiamiento	27
Consideraciones éticas	28
Resultados	29
Discusión	35
Conclusiones	39
Bibliografía	40
Anexos Operacionalización de variables Cronograma de actividades	44

RESUMEN

TÍTULO: Caracterización clínica, microbiológica y molecular de un brote de *Acinetobacter baumannii* panresistente en una unidad de cuidados intensivos pediátricos.

López-Barrera Jesús Pavel*, Díaz-Peña Rafael*, Silva-Sánchez Jesús**.

*Departamento de Infectología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría CMNO, IMSS, Guadalajara, México. **Departamento de Diagnóstico Epidemiológico, Instituto Nacional de Salud Pública. jezuznay@hotmail.com

Introducción: *Acinetobacter baumannii* panresistente ha incrementado como causa de infecciones graves en unidades de cuidados intensivos, con un impacto negativo en la morbimortalidad; el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro contribuye a este problema. La identificación clonal es útil en la Epidemiología hospitalaria.

Objetivo: Realizar la caracterización clínica, microbiológica y molecular de un brote de *A. baumannii* panresistente en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UTIP).

Material y métodos: Estudio transversal en pacientes infectados por *A. baumannii* panresistente durante un brote ocurrido entre el 15 de julio al 22 de agosto de 2011 en la UTIP. Se buscaron factores de riesgo, datos clínicos y de laboratorio asociados al brote. Se realizaron cultivos, biotipos, susceptibilidad y análisis filogenético de las cepas por electroforesis en gel de campos pulsados para la

identificación de genes que codifican carbapenemasas mediante PCR. Se realizó estadística descriptiva mediante frecuencias y porcentajes.

Resultados: De 24 pacientes expuestos, se incluyeron 9 casos, con edad mediana de 14 meses (4-72), los datos clínicos principales fueron estertores, fiebre y plaquetopenia; se aisló *A. baumannii* panresistente en seis hemocultivo, siete en secreción bronquial y cinco en ambos sitios. El biotipo fue el mismo para todos los casos, 6/9 cepas fueron clona A, dos A1, una B. El 100% fue resistente a imipenem y susceptible a colistina y tigeciclina. El mismo microorganismo fue aislado de las carpetas de indicaciones médicas. Fallecieron 3/9 pacientes (33%).

Conclusiones: Se corroboró el brote por *A. baumannii* panresistente y se demostró la utilidad del estudio de campos pulsados para la identificación de las clonas, herramienta de gran utilidad en la Epidemiología hospitalaria.

INTRODUCCIÓN

Acinetobacter es una bacteria Gram-negativa que aparece típicamente como una varilla de 0.9 a 1.6 micras diámetro y 1.5 a 2.5 micras de longitud, pero puede ser esférica en la fase estacionaria de crecimiento. Se da frecuentemente en pares o en cadenas cortas. Muchas cepas son encapsuladas. El organismo tiene un metabolismo respiratorio estrictamente aeróbico y no crece en condiciones anaeróbicas. No forma esporas ni expresa movilidad. *Acinetobacter* crece bien en todos los medios comunes complejos entre 20 y 30 ° C, su crecimiento óptimo se produce entre 33 y 35 ° C. Forma colonias convexas, típicamente de color blanco grisáceo de 1 a 2.5 mm de diámetro, si las cepas son encapsuladas las colonias tienen aspecto mucoso. Es catalasa positivo y pueden diferenciarse fácilmente de otros géneros estrechamente relacionados en virtud de su reacción negativa a la oxidasa. El período de incubación depende de la vía de entrada y las condiciones de salud del hospedero, comprendido entre 3 a 10 días.

Reconocido por vez primera como un microorganismo patógeno desde el año de 1908 *Acinetobacter baumannii* (en lo sucesivo *A. baumannii*) ha pasado de ser un microorganismo con reportes esporádicos de infecciones nosocomiales a representar actualmente un problema importante como causante de infecciones en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo, principalmente debido a la resistencia a múltiples fármacos que a menudo presenta. En América Latina alcanza el 5% de todos los aislamientos de bacteriemias nosocomiales y se considera de las principales bacterias causantes de neumonía asociada a ventilación mecánica^{1, 2}. *A. baumannii* puede encontrarse en diversos ambientes

tales como el suelo, vegetales, carne y pescado e incluso puede encontrarse como microbiota transitoria en la piel y manos del ser humano, ya que tiene alta capacidad de adaptación, lo que facilita su propagación³. El grupo de pacientes que más se afectan son aquellos en estado crítico, produciendo entidades clínicas diversas de las cuales la neumonía y la bacteriemia son las más frecuentes, aunque el panorama clínico es variado pudiendo presentarse como meningitis, peritonitis, infecciones del tracto urinario, infecciones de piel y de tejidos blandos, entre otros, agravando aún más al paciente y en muchos casos con consecuencias fatales; la mortalidad en bacteriemia por *A. baumannii* es cercana al 50% y cuando se presenta como neumonía va del 20 al 70%¹. *A. baumannii* se asocia frecuentemente a brotes, ya que además esta bacteria puede sobrevivir en superficies inertes por períodos tan largos como hasta de 30 días. Como se mencionó, la resistencia a múltiples fármacos que a menudo exhibe esta bacteria complica su erradicación, son cada vez más frecuentes los reportes de aislamientos de cepas resistentes a prácticamente todos los antibióticos disponibles, lo que limita notablemente las alternativas terapéuticas.; además de la detección hospitalaria, se han empezado a identificar cepas panresistentes en el medio extrahospitalario⁴. Dados los reportes crecientes de aislamientos de *A. baumannii* panresistente en todo el mundo es importante dar a conocer este problema en México, ya que no se cuentan con reportes en población pediátrica publicados a la fecha, esto nos permite tener una visión más clara del problema de salud mundial que representa, y promover la investigación a fondo del problema, con la finalidad de adoptar medidas preventivas y terapéuticas oportunas y adecuadas, situación que motivó a la realización del presente trabajo.

MARCO TEÓRICO

Conocido desde hace muchos años como un patógeno humano, desde 1908, el género *Acinetobacter* ha recibido diversas nomenclaturas a lo largo de este tiempo, siendo nombres previamente utilizados *Herellea*, *Bacteria*, *Mima*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Neisseria*, *Micrococcus*, *Diplococcus*, *Moraxella* y *Cytophaga*; el género *Acinetobacter* se clasifica dentro de la familia *Neisseriaceae*, ubicuo en la naturaleza, *A. baumannii* es una bacteria en forma de bacilo gramnegativo de aproximadamente 0.9 mm por 1.6 micras, pero que puede adoptar forma esférica en la fase estacionaria de crecimiento, se organiza en pares o formando cadenas cortas, es aerobio estricto, no fermentador de glucosa, no esporulado, oxidasa negativo, catalasa positivo y el nombre de su género denota la incapacidad para movilizarse; crece adecuadamente en medios de cultivo estándar a 35°C formando colonias convexas color blanco grisáceo de 1 a 3 mm de diámetro, si la cepa presenta cápsula (algunas tienen la capacidad de formarlas) entonces las colonias lucen mucoides ^{2, 3, 4}. Anteriormente el género *Acinetobacter* solamente tenía una especie, conocida como *Acinetobacter caloceticus* la cual a su vez se subdividía en dos subespecies, *anitratus* e *Iwoffii*. Actualmente y gracias a los estudios de hibridación de ADN se han designado 17 especies en el género *Acinetobacter*, siendo *A. baumannii* la especie que representa mayor relevancia clínica; las características fenotípicas de *A. baumannii* son muy diversas y se han diferenciado 19 serotipos, de los cuales el 1, 2, 6 y 9 son los aislados con mayor frecuencia en procesos infecciosos ². Las especies del género *Acinetobacter* se pueden encontrar colonizando de hábitats muy diverso tales como agua, suelo, vegetales y organismos vivos ya que

tienen la capacidad de adaptarse a un amplio rango de temperaturas y pH lo que los hace adaptables, además son quimioheterótrofos, pueden degradar sustancias contaminantes e incluso pueden producir sustancias de utilidad para el ser humano a nivel biotecnológico y ambiental ⁵. *A. baumannii* además ha sido encontrado colonizando dispositivos de asistencia ventilatoria, humidificadores, cortinas, teclados, hojas de laringoscopios y otros insumos para el cuidado de los pacientes ⁶.

A. baumannii es un microorganismo poco virulento, por lo que en pacientes inmunocompetentes rara vez producirá enfermedad, sin embargo en pacientes con inmunocompromiso puede dar lugar a infecciones graves que ponen en riesgo la vida del paciente ^{1,7}. Un grupo de riesgo para padecer infecciones graves por *A. baumannii* lo representan los pacientes de las unidades de cuidados intensivos cuyo estado de gravedad, afecciones sistémicas, requerimiento de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos les confieren inmunocompromiso ⁸. Otros pacientes que frecuentemente se infectan con *A. baumannii* son los sometidos a cirugía, quemados, con larga estancia hospitalaria y en los que se usan antibióticos de amplio espectro ⁹. Los pacientes recién nacidos son un grupo con riesgo incrementado por sus características particulares de inmunocompromiso aunado a comorbilidades que acentúan aún más esta condición, siendo cada vez más frecuentes los reportes de infecciones por *A. baumannii* en este grupo etareo ¹⁰.

Se ha determinado que cerca del 30% del personal de salud es portador de bacilos Gram negativos en sus manos, de los cuales *Acinetobacter spp* es el

segundo microorganismo más comúnmente aislado (10%)²⁹. El principal mecanismo de transmisión de *A. baumannii* dentro del ambiente hospitalario es a través de las manos del personal y de objetos contaminados, por lo que las medidas más importante para cortar la cadena de transmisión es el lavado de manos y la desinfección de objetos inanimados que actúan como reservorio para *A. baumannii* panresistente³⁰.

Como se mencionó con anterioridad, las entidades clínicas más frecuentemente asociadas a la infección por *A. baumannii* son neumonía y bacteriemias, siendo posible que también se manifieste como infección de herida quirúrgica, de piel y tejidos blandos, infección de tracto urinario, meningitis, peritonitis, entre otras entidades clínicas. Los dispositivos invasivos les confieren a los pacientes un riesgo incrementado de presentar infección del sistema nervioso central. Se cuenta con evidencia de casos de infección por *A. baumannii* adquiridas fuera de los hospitales^{4, 11}.

Además de la gravedad incrementada de las infecciones por *A. baumannii* debido a condiciones propias del hospedero, se han aislado cada vez más serotipos con mayor virulencia por resistencia a múltiples fármacos; con la intención de protegerse a sí mismo de otros microorganismos productores de antibióticos o sus propios productos antimicrobianos las bacterias han desarrollado mecanismos de resistencia a antibióticos cada vez más sofisticados; esta información genética es compartida a otras cepas, por lo que el uso indiscriminado de antibióticos causa presión selectiva de bacterias cada vez más resistentes; los mecanismos de propagación de la información genética que determina resistencia son tres

principales, el primero mediante plásmidos, que son cadenas circulares extracromosómicas de ADN que pueden incorporar uno o más genes de resistencia y que se transmiten de modo vertical (transmitidos a célula hija en la división bacteriana) u horizontal (de una bacteria a otra); el segundo mecanismo lo representan los transposones, que tienen la capacidad de mover segmentos de ácidos nucleicos con información de resistencia antimicrobiana desde el cromosoma bacteriano hacia los plásmidos pudiendo transmitirlos a otras bacterias; finalmente, el tercer mecanismo de transmisión de resistencia está dado por los llamados integrones, capaces de transferirse de bacteria a bacteria, tienen la capacidad de “capturar” secuencias genéticas específicas que codifican para resistencia a diversos antibióticos. Todo lo anterior le confiere a las bacterias resistencia a múltiples fármacos¹.

La capacidad de resistencia a múltiples fármacos que muestran algunas cepas de *A. baumannii* se lleva a cabo por diversos mecanismos, siendo los principales los que a continuación se indican: producción de beta-lactamasas de espectro extendido, lo cual les confiere la capacidad de hidrolizar los anillos betalactámicos de penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenémicos y monobactámicos, limitando la disponibilidad de antimicrobianos activos contra este microorganismo^{12, 13}. Otros mecanismos de resistencia detectados en las cepas multirresistentes de *A. baumannii* son mediante la disminución en la expresión de canales transmembranales con lo que se disminuye el transporte de antibióticos hacia el interior de la bacteria y evita ponerse en contacto con su sitio de acción intracelular; otro mecanismo de resistencia se lleva a cabo mediante la mutación

de sitios blanco para los antibióticos lo cual los inactiva⁶. Finalmente, un mecanismo más de resistencia identificado en cepas multirresistentes lo constituye las bombas multidrogas, denominación que reciben una serie de transportadores que son capaces de expulsar un amplio número de sustratos no relacionados estructuralmente y que le confieren a la bacteria resistencia a múltiples antibióticos^{14, 15}.

Se definen como multirresistentes aquellas cepas de *A. baumannii* que presentan resistencia a más de dos de los siguientes grupos de antibióticos: cefalosporinas antipseudomonas (cefepime, ceftazidima), carbapenémicos antipseudomonas (meropenem, imipenem), fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina) o sulbactam; se consideran panresistentes aquellas cepas que son además resistentes a carbapenémicos y que regularmente sólo son susceptibles a colistina^{9,16}.

Los esfuerzos llevados a cabo para el control de las infecciones nosocomiales datan desde inicios del siglo XVIII, se tiene registro que en hospitales pediátricos de Europa y Norteamérica se hacían esfuerzos para prevenirlas; esta necesidad de prevención perdura hasta hoy en día, ya que el tipo de pacientes que se manejan en hospitales pediátricos son especialmente susceptibles de padecer estas enfermedades; además de la susceptibilidad atribuible al hospedero se agrega otro problema, el hecho de propiciar presión selectiva de bacterias cada vez más resistentes por el uso muchas veces inadecuado de antibióticos de amplio espectro. Es por lo anterior que a nivel mundial surgen de distintos organismos internacionales iniciativas para la prevención de infecciones

nosocomiales, partiendo primero de la obtención de información sobre el comportamiento de las distintas infecciones para así trazar canales de comportamiento basales y tener patrones de referencia para detectar cuándo hay desviaciones. Es aquí donde aparece el concepto de vigilancia epidemiológica, que va encaminada a conocer las condiciones basales de una problemática en una población, detectar desviaciones y factores que llevaron a la misma, implementar soluciones y evaluar el éxito de dichas intervenciones ¹.

Este modelo de actuación resulta especialmente útil para el estudio de brotes de infecciones nosocomiales. Se define como brote a la presencia de un número de eventos adversos para la salud mayor al esperado para un lugar y período determinados; otra interpretación más afín al aspecto infeccioso sería un aumento localizado en la incidencia de una enfermedad infecciosa. Se estima que un hospital tendrá al menos un brote por año, y en los hospitales escuela esta cifra puede elevarse. La vigilancia epidemiológica hospitalaria tiene por intención llevar a cabo la detección de brotes y el estudio detallado de los mismos contando con diversos protocolos de actuación especialmente diseñados para esta labor, responsabilidad que recae en la Epidemiología Hospitalaria, que es la encargada de estudiar las causas de la aparición, propagación y mantenimiento de los problemas de salud en la población hospitalaria; la investigación de brotes está formada por una categoría especial de estudios epidemiológicos diseñados para la evaluación de aquellos eventos de salud que tienen una presentación súbita, aguda, de ocurrencia inesperada y que por su naturaleza requieren de una respuesta inmediata ¹⁷. La razón más importante por la que la Epidemiología

Hospitalaria lleva a cabo el estudio de brotes es para prevenirlos o controlarlos; si bien al momento de iniciar el estudio de brote muchas veces este ha terminado, las conclusiones de su estudio pueden servir para dictar recomendaciones de carácter preventivo ¹⁸.

El diseño metodológico para estudiar este fenómeno epidemiológico se conoce como estudio de brote, cuyos objetivos son en primer lugar llevar a cabo la identificación del agente infeccioso y sus reservorios o fuentes de infección, en segundo lugar se tendrá que identificar el mecanismo de transmisión siendo el principal el contacto ya sea directo o indirecto, y finalmente se determinarán los factores de riesgo que hicieron al hospedero susceptible a presentar la infección ¹⁹; la investigación epidemiológica para alcanzar estos objetivos se realiza siguiendo una serie de procedimientos de orden lógico que a continuación se mencionan: 1. Informar sobre la presencia del brote, 2. Corroborar o descartar su existencia, 3. Planear el estudio del brote, 4. Organizar el estudio, 5. Dirigir la recolección de información, 6. Coordinar y analizar la información, 7. Controlar el avance del brote y 9. Presentar el informe final ²⁰.

Resulta complicado determinar la mortalidad real atribuible a las infecciones por *A. baumannii* panresistente ya que estas generalmente ocurren en pacientes críticamente enfermos lo que de antemano les condiciona un incremento considerable de la misma, sin embargo se sabe que la mortalidad es alta, según la serie consultada se cuenta con informes que oscilan entre 25 a 70%. Existen algunos métodos diagnósticos que se basan en ciertas características bioquímicas de los microorganismos para en mayor o menor medida implicar algunos brotes

como relacionados, sin embargo no son del todo exactos. La tipificación de cultivos bacterianos mediante biología molecular resulta útil para identificar brotes de infecciones de manera más precisa además de ser útil para monitorizar la transmisión de especies de *A. baumannii* panresistentes a nivel interinstitucional, regional e internacional ⁶. Desde la década de los 80 se cuenta con métodos basados en detección de ADN para la tipificación de cepas bacterianas, el método de tipificación molecular considerado el estándar de oro es la electroforesis en gel por campos pulsados ^{21, 22, 23}.

Los antibióticos a los que de manera más constante las cepas de *A. baumannii* panresistente muestra cierto grado de susceptibilidad in vitro son la colistina y la tigeciclina; la colistina (polimixina E) es un antibiótico polipeptídico aprobado para su uso clínico desde la década del 40, este grupo de antibióticos presentaban importante toxicidad sobre todo a nivel renal por lo que se usaban casi exclusivamente en presentaciones de aplicación tópica y su uso se reemplazó por otros antibióticos activos contra bacterias gramnegativas con mayor perfil de seguridad, la colistina es el único antibiótico polipeptídico disponible para administración parenteral y su mecanismo de acción consiste en unirse a los fosfolípidos de la membrana bacteriana con lo que incrementa su permeabilidad y la lleva a la muerte ²⁴; se dispone en el mercado de colistina en frascos de polvo liofilizado de 1.000.000 de UI equivalente a 80 mg de colistimetato sódico, y la dosis habitualmente usada es de 2 a 5 mg/kg/día administrados en tres dosis, en caso de falla renal se utilizan dosis dependiendo del filtrado glomerular, si se encuentra entre 30 a 50 mL/min se utilizan 2.5 mg/kg/día, de 10 a 30 mL/min se

utilizan 1.5 mg/kg/día, y si el filtrado se sitúa por debajo de 10 mL/min se administran 1 mg/kg/día cada 24 a 48 horas ²⁵. La tigeciclina es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro cuyo mecanismo de acción lo realiza mediante la unión a subunidad 30s ribosomal bloqueando la síntesis proteica, la dosificación inicial es de 100 mg intravenosos cada 12 horas seguida de 50 mg intravenosos c/12 horas no requiriendo de ajuste en falla renal, la dosis pediátrica no está definida²⁶.

Al surgir cepas gramnegativas con múltiples mecanismos de resistencia, la comunidad científica retomó interés en el uso de colistina para combatir infecciones causadas por estos microorganismos²⁷; en diversos estudios que evalúan la eficacia de colistina para eliminar *A. baumannii* panresistente han mostrado resultados subóptimos; para evaluar la eficacia de la tigeciclina existen pocos estudios clínicos que no han arrojado resultados que permitan su recomendación de rutina en aislamientos con panresistencia; se ha evaluado también el uso de combinación de antibióticos como rifampicina más colistina con resultados discordantes²⁸.

ANTECEDENTES

El primer brote publicado de *A. baumannii* multirresistente tuvo lugar en Nueva York, Estados Unidos en 1991 donde 59 pacientes fueron afectados¹; desde entonces son cada vez más frecuentes los informes de brotes por este microorganismo, que afectaron tanto a niños como adultos, actualmente se cuenta con cientos de publicaciones al respecto. La incidencia de estos brotes es amplia y heterogénea, en la población pediátrica se comunicaron casos desde pacientes recién nacidos hasta adolescentes, sin predominio claro de sexo, región geográfica u otras variables epidemiológicas.

En un hospital de Túnez en 2006 se presentó un brote por *A. baumannii* como causal de neumonía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, fueron afectados 31 recién nacidos de los cuales 10 murieron (32%), todas las cepas aisladas presentaron resistencia a antibióticos betalactámicos y fueron uniformemente susceptibles a colistina, se identificó una clona mayoritaria causante del brote mediante la realización de electroforesis en gel de campos pulsados; se observó que el mecanismo probable de transmisión fue mediante contacto por lo que las recomendaciones emitidas fueron encaminadas a reforzar las precauciones en este aspecto³¹.

En Korea en 2010 se informó de un brote por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, donde fueron afectados 19 pacientes y la mortalidad reportada fue de 21%, se llevó a cabo estudio molecular mediante electroforesis de campos pulsados destacando que la clona causante del brote fue encontrada en cerca del 18% de diversos objetos del entorno de los pacientes, y cerca del 11% de los

trabajadores a cargo del cuidado de los pacientes³². Si bien el estudio se realizó en población adulta, queda manifiesta la importancia de llevar a cabo medidas de higiene de las áreas de mayor riesgo en los hospitales, así como de concientización al personal encargado de la atención de los pacientes.

En la India en 2011 se reportó un brote por *A. baumannii* panresistente cuya presentación fue con cuadros de neumonía asociada a ventilación mecánica, fueron 6 los pacientes afectados con media de edad de 4.5 meses, los factores de riesgo identificados en todos los casos fueron el haber ingresado a una Unidad de Cuidados Intensivos, y haber requerido de intubación y ventilación mecánica. Se encontró que la cepa responsable del brote también se encontraba colonizando las cámaras humidificadoras de oxígeno no sólo de la Unidad de Terapia Intensiva, sino también del área de admisión. Las recomendaciones luego del brote hicieron énfasis en un adecuado aseo de los sistemas de humidificación de oxígeno³³.

En América existen también algunos reportes aislados de brotes por *A. baumannii* con resistencia a carbapenémicos; en Detroit, Michigan, Estados Unidos se reportó en el año 2011 un brote en una Unidad de Cuidados Intensivos neonatales donde 6 pacientes fueron afectados, las manifestaciones clínicas de la infección fueron conjuntivitis (2), neumonía (4) y bacteriemia (1); todos los pacientes fueron prematuros de muy bajo peso al nacer, y ninguno de ellos tuvo muerte atribuida a la infección; se sospechó que la propagación de la infección fue debida al contacto del personal de salud entre los diferentes pacientes sin llevar a cabo las medidas de higiene correspondientes, emitiendo recomendaciones al respecto³⁴.

En Latinoamérica los datos relacionados al comportamiento de *A. baumannii* multi o panresistente son limitados, la mayor parte de ellos hace alusión a la población adulta. En Chile las especies de *Acinetobacter* representaron casi el 10% de todos los brotes nosocomiales reportados entre 1985 y 2002; en ese país se cuenta con reportes de brotes ya desde 1988, y en fechas más actuales se sabe que *A. baumannii* representa cerca del 38% de las neumonías asociadas a ventilación mecánica¹. En Cuba se llevó a cabo un estudio en población adulta sometida a ventilación mecánica donde se incluyeron 36 pacientes, de los cuales en 15 pacientes se encontró a *A. baumannii* como etiología de neumonía asociada a ventilador, con lo que se comprobó la alta prevalencia de esta especie en las infecciones nosocomiales asociadas a cuidados intensivos³⁵. En Argentina se categorizaron aislamientos de *A. baumannii* que afectó a población adulta de una unidad de cuidados intensivos de diversos sitios, tales como secreciones respiratorias, de hemocultivos y de catéteres logrando estudiarse 33 aislamientos en un período de 7 meses, con la característica de que todos los aislamientos mostraron resistencia a carbapenémicos³⁶. En el ámbito local no se cuenta con estudios en población pediátrica publicados que reporten la existencia de brotes por *A. baumannii* panresistente.

JUSTIFICACIÓN

Magnitud: Las infecciones por *Acinetobacter baumannii* panresistente se reportan con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos, siendo en muchos de los casos el personal encargado de la atención médica o los insumos para la atención del paciente los reservorios del microorganismo, lo que facilita su transmisión; se ha determinado que cerca del 30% del personal de salud es portador de bacilos Gram negativos en sus manos, de los cuales *Acinetobacter spp* es el segundo microorganismo más frecuentemente aislado.

Trascendencia: *Acinetobacter baumannii* causa infecciones nosocomiales graves en pacientes especialmente susceptibles produciendo un incremento en la morbilidad y mortalidad, esta última oscilando entre el 25 hasta cerca del 70%, y el patrón de resistencia a los antibióticos de primera línea es cada vez mayor.

Factibilidad: Existe la posibilidad de realizar la caracterización molecular de los cultivos bacterianos obtenidos de los pacientes afectados por el brote causado por *Acinetobacter baumannii* ya que las cepas fueron conservadas.

Vulnerabilidad: Dado el diseño del estudio, sólo se pueden inferir algunos factores de riesgo asociados aplicables a un momento y población en particular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones por *A. baumannii* panresistente son un problema mundial que va en incremento, siendo los pacientes de las áreas de cuidados intensivos los más susceptibles, lo que se ve reflejado en un incremento significativo de la morbimortalidad.

En los Estados Unidos de América los *Centers for Disease Control* estimaron una tasa anual de infecciones nosocomiales por *A. baumannii* en Unidades de Cuidados Intensivos de 7.2/10,000 pacientes día.

En todo el mundo se reportan patrones de resistencia antimicrobiana cada vez más amplios, en especial en microorganismos hospitalarios; en América del norte se reportó que el 13% de los aislamientos de *A. baumannii* son resistentes a imipenem, en Europa esta cifra se reporta en 15%, y en América Latina y la región Asia-Pacífico la cifra incrementa cerca de 38%.

En México hasta hace algunos años no existían reportes formales del patrón de resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos, tanto así que en el año 2009 la prevalencia de resistencia de este microorganismo era del 0%, lo más probable es que esta cifra fuera el reflejo de la ausencia de reportes epidemiológicos más que de una real falta de resistencia antimicrobiana.

Los factores de riesgo más frecuentemente asociados a brotes de *A. baumannii* son aquellos pacientes críticamente enfermos que habitualmente les confiere inmunocompromiso, procedimientos invasivos, sometidos a cirugías, pacientes

recién nacidos, en especial aquellos con bajo peso al nacer, pacientes con larga estancia hospitalaria y el uso de antimicrobianos de amplio espectro.

En nuestro hospital el aislamiento de *Acinetobacter baumannii* panresistente va en aumento; al año 2010 se tenía una prevalencia de resistencia a imipenem del 27%, y del 32% a meropenem, siendo mayor al resto de los antibióticos habitualmente activos contra esta bacteria; *A. baumannii* panresistente fue causante de un brote en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en agosto de 2011, al tener una cantidad limitada de antimicrobianos activos contra una bacteria con estas características, resulta fundamental la prevención de la infección, de ahí la importancia de llevar a cabo un estudio de brote a fin de mejorar la identificación, control y prevención de estos eventos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles fueron las características clínicas, microbiológicas y moleculares del brote por *Acinetobacter baumannii* panresistente ocurrido del 15 de julio al 22 de agosto de 2011 en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico de Occidente?

OBJETIVOS

GENERAL

- Describir las características clínicas, microbiológicas y moleculares del brote por *Acinetobacter baumannii* panresistente ocurrido del 15 de julio al 22 de agosto de 2011 en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico de Occidente

ESPECÍFICOS

- Conocer las características clínicas y demográficas de los pacientes afectados por el brote
- Identificar factores de riesgo conocidos para infecciones por *Acinetobacter baumannii*
- Conocer el sitio de aislamiento, tipo de infección y manifestaciones clínicas de *Acinetobacter baumannii*
- Conocer la evolución clínica, tratamiento y desenlace final de los pacientes afectados por el brote
- Describir el biotipo y perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Acinetobacter baumannii* causante del brote
- Identificar el origen clonal de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* y determinar su asociación con los casos afectados durante el brote

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Transversal descriptivo

UNIVERSO DE ESTUDIO:

- Pacientes pediátricos infectados por *A. baumannii* panresistente durante el brote ocurrido del 15 de julio al 22 de agosto de 2011 en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la UMAE Hospital de Pediatría
- Colonias bacterianas de *Acinetobacter baumannii* aisladas durante el brote

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

- Todos los pacientes afectados por el brote que cumpla la definición de caso del brote

SEDES

- Primaria:
 - Archivo clínico de la UMAE Hospital de Pediatría
 - Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico Nacional de Occidente
- Secundaria:
 - Departamento de Microbiología de la UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico Nacional de Occidente
 - Departamento de Diagnóstico Epidemiológico del Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mor. México

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes hospitalizados en UTIP de la UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico Nacional de Occidente con resultados de cultivos positivos para *A. baumannii* panresistente y cuadro clínico compatible con infección en el período comprendido del 15 de julio al 22 de agosto de 2011

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes hospitalizados en UTIP de la UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico Nacional de Occidente con resultados de cultivos positivos para *A. baumannii* panresistente pero sin cuadro clínico compatible con infección (colonizaciones y contaminaciones) en el período comprendido del 15 de julio al 22 de agosto de 2011

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Estadística descriptiva
 - Porcentajes
 - Frecuencias

DESARROLLO DEL PROYECTO

A los pacientes que cumplieron con criterios de inclusión se les realizó toma de cultivos microbiológicos dependiendo del sitio de sospecha de infección (sangre, secreción bronquial, orina), mediante técnica de asepsia y antisepsia, dependiendo del tipo de muestra estas se transportaron al laboratorio de microbiología de nuestro hospital en medios de hemocultivos, jeringas o frascos estériles.

El paso inicial de la identificación de *A. baumannii* consiste en favorecer el crecimiento de microorganismos en general, por lo que las muestras clínicas se sembraron en medios de cultivos enriquecidos, el medio de cultivo utilizado en nuestro hospital es el de agar sangre de cordero; una vez identificadas colonias de bacilos Gram negativos se llevó a cabo una resiembra con el objetivo de aislar la mayor cantidad de colonias utilizando agares diseñados para estimular el crecimiento de estos microorganismos, en nuestro hospital se utiliza el agar EMB (Eosin Methylene Blue Agar); a las colonias bacterianas desarrolladas se les realizaron pruebas bioquímicas, sospechando de *A. baumannii* cuando se logró identificar bacilos Gram negativos, oxidasa negativos y catalasa positivos.

El último paso para la identificación certera de *A. baumannii* se llevó a cabo de manera automatizada, para lo que se cuenta en el hospital con equipo marca Siemens modelo MicroScan Walk Away®; este equipo además examinó el patrón de susceptibilidad antimicrobiana, arrojando datos de susceptibilidad/resistencia a los antimicrobianos más usados en la práctica clínica y expresando valores de concentración inhibitoria mínima (CIM). Al haberse identificado *A. baumannii*

panresistente, se conservaron las cepas en tubos estériles de policarbonato con solución salina al 0.9% a -70°C.

Para la genotipificación por Electroforesis en Gel de Campos Pulsados (PFGE), el DNA cromosomal se obtuvo de acuerdo al método descrito por Kaufmann (Kaufmann 1998). El DNA es digerido con 25 U de enzima Apa I (New England Biolabs, Hertfordshire, United Kingdom) y separado en geles de agarosa 1.4% (SeaKem LE agarose, FMC BioProducts, USA) en amortiguador TBE 5X (Tris base 45mM, ácido bórico 45 mM, EDTA 1 mM pH 8), con un sistema CHEF-DR II PFGE (Laboratorios BioRad, Ontario, Canadá), a 14°C por 23 horas con un tiempo de inicio de 1 segundos y un tiempo de pulso final de 30 segundos a un voltaje de 6 V/cm. El lambda (λ) Marker # 340 (New England Biolabs, Ontario, Canadá), se usó como marcador estándar de peso molecular lambda leader. Los geles de agarosa se tiñeron con bromuro de etidio a una concentración de 0.5 μ g/mL y el patrón de fragmentos para determinar los tipos clonales se analizó según los criterios de Tenover (Tenover et al. 1995). La generación del dendrograma se realizó mediante programa Gel Compar II.

La susceptibilidad in vitro de los siguientes antibióticos: Tigeciclina (TIG), Imipenem (IMP) y colistina (CL), se realizó por el método de difusión en disco Kirby-Bauer. Las zonas de inhibición se interpretan de acuerdo a los rangos recomendados por el CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) (CLSI, 2012). Subsecuentemente, la concentración mínima inhibitoria (CMI), se determinó por el método de microdilución en caldo Muller-Hinton siguiendo las recomendaciones del CLSI. Los puntos de corte para tigeciclina son los recomendados por la US

Food y la Drug Administration con los criterios interpretativos para Enterobacterias: susceptible, ≤ 2 mg/mL; intermedio, 4 mg/mL; resistente, ≥ 8 mg/mL. Como controles se utilizan las cepas *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Los puntos de corte para imipenem son: susceptible, ≤ 1 ug/mL; intermedio, entre 2-3 ug/mL; resistente ≥ 4 ug/MI. Los puntos de corte para Colistina son: susceptible, ≤ 2 ug/mL, y resistente ≥ 2 ug/mL

Para obtener la información necesaria para cumplir los objetivos específicos, se llevó a cabo la recolección de datos de los pacientes en el expediente físico y electrónico así como la recolección de estudios microbiológicos en base de datos PASTEUR^R. Se enviaron las muestras microbiológicas de *A. baumannii* panresistente causante del brote previamente conservadas al Instituto Nacional de Salud Pública para su análisis molecular; el análisis filogenético de las cepas bacterianas se realizó por electroforesis en gel de campos pulsados generando huellas genómicas (fingerprinting) y la identificación de los genes que codifican para carbapenemasas por la técnica de PCR con oligonucleótidos específicos para cada familia (OXA23, OXA24, OXA51, OXA58).

Finalmente la captura de la información obtenida se realizó en una base de datos en Microsoft Excel 2010 para su análisis, y se analizó con el paquete estadístico SPSS versión 18.0 para Windows. Se realizó estadística descriptiva mediante frecuencias y porcentajes.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Humanos

- Médico residente y tutor responsables del estudio
- Personal del Departamento de Microbiología
- Personal del Laboratorio del Departamento de Diagnóstico Epidemiológico (CISE/INSP)

Instalaciones

- Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico Nacional de Occidente
- Archivo de la UMAE Hospital de Pediatría IMSS Centro Médico Nacional de Occidente
- Laboratorio del Departamento de Diagnóstico Epidemiológico (CISE/INSP)

Materiales

- Material de oficina
- Material de microbiología y biología molecular

Financieros

- Presupuesto parcial del proyecto CONACYT No. 169867

CONSIDERACIONES ÉTICAS

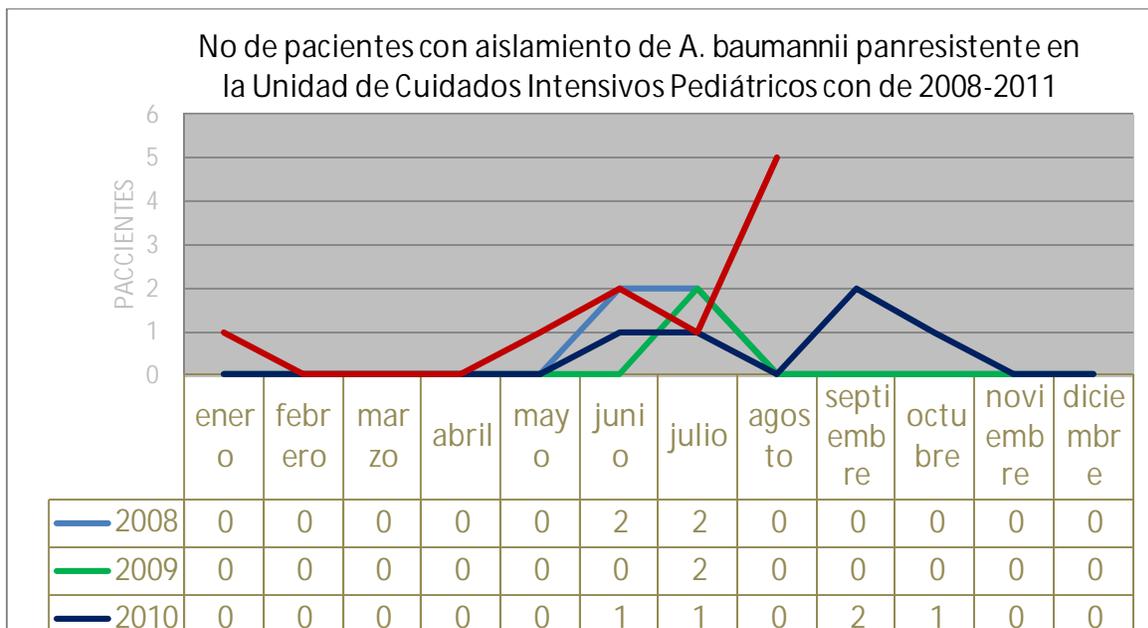
- Estudio sin riesgo debido a que se emplearán técnicas de investigación retrospectivas cumpliendo con el precepto de no realizar ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio
- Cumple con el reglamento de la Ley General en Salud en materia de Investigación para la Salud ya que comprende el desarrollo de acciones que contribuyen a la prevención y control de los problemas de salud
- Requiere aprobación del Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría
- Estudio elaborado siguiendo las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por la XLI Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en 1989 que declara como deberes médicos proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano, considerando como base del progreso de la medicina la investigación con el propósito principal de mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y comprender la etiología y la patogenia de las enfermedades, además de estipular que incluso los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación

RESULTADOS

Se presentó un brote por *A. baumannii* panresistente del 15 de julio al 22 de agosto de 2011 en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de la UMAE Hospital de Pediatría; dicha unidad cuenta con 16 camas dispuestas en 3 cubículos, no existen cuartos individuales para precaución de aislamiento de vía aérea, labora personal médico, de enfermería y además becarios las 24 horas de los 365 días del año, y frecuentemente acuden a interconsultas y otras actividades derivadas de la atención médica personal médico y técnico del resto del hospital, por lo que es un área con alto tránsito de personal.

De acuerdo a los informes de la unidad de Vigilancia Epidemiológica del hospital, de los últimos 3 años, los reportes de *A. baumannii* panresistente fueron 4 en 2008, 2 en 2009 y 5 en 2010, y para agosto de 2011 se tenía un registro de 9 casos, motivo de la investigación. Gráfico 1.

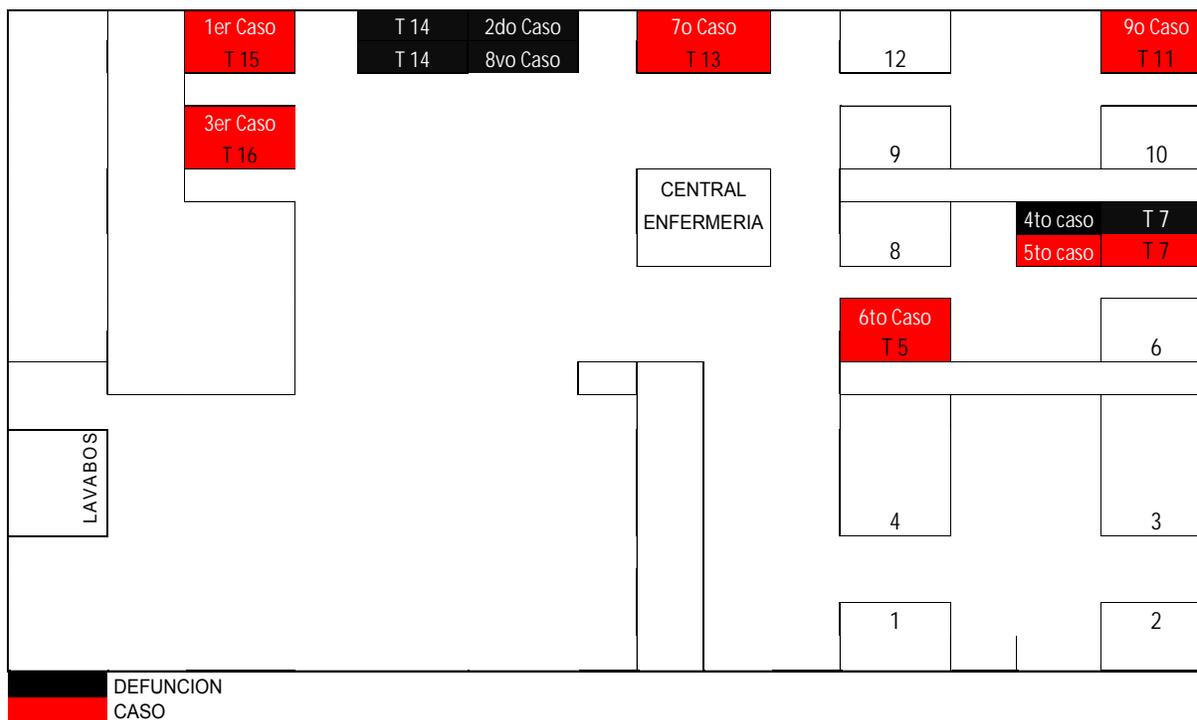
Gráfico 1.



Un total de 24 pacientes fueron identificados como población expuesta, de los cuales 9 pacientes cumplieron con la definición operacional para caso, definido como paciente hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos de la UMAE Hospital de Pediatría con resultados de cultivos positivos para *A. baumannii* panresistente y cuadro clínico compatible con infección en el período comprendido del 15 de julio al 22 de agosto de 2011; 7 (78%) correspondieron al sexo masculino y 2 (22%) al sexo femenino, la mediana de edad fue de 14 meses (4-72), dos pacientes fueron menores de 1 año, seis pacientes entre 1 y 4 años y un paciente entre 5 y 14 años.

El primer caso se presentó en la cama 15 y los sucesivos en la cama 14, 16, 7 (dos casos), 5, 13, 14 y 11. Figura 1.

Figura 1.



Siete pacientes (78%) tuvieron el antecedente de haber sido sometidos a cardiocirugía (una corrección de comunicación interventricular, una corrección de drenaje pulmonar venoso anómalo, dos correcciones de canal auriculoventricular completo, dos correcciones de tetralogía de Fallot y una corrección de comunicación auricular y ventricular con atresia pulmonar), un paciente fue intervenido por quemadura esofágica y uno más por enterocolitis necrosante.

Los principales factores de riesgo identificados en este grupo de pacientes fueron la estancia en unidad de cuidados intensivos, colocación de dispositivos invasivos e intervención quirúrgica, tal como se ha descrito en la literatura^{2, 3, 8}. Cuadro 1.

Cuadro 1. Factores de riesgo para infección por *A. baumannii* panresistente

Caso	Edad (meses)	UTIP	NPT	CVC	Cirugía	Antibióticos*
1	14	14	+	+	+	+
2	23	14	+	+	+	+
3	72	19	+	+	+	+
4	12	14	+	+	+	+
5	9	7	+	+	+	+
6	14	9	+	+	+	+
7	24	6	+	+	+	+
8	4	10	+	+	+	+
9	13	6	+	+	+	+

UTIP = Días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, NPT = Nutrición parenteral, CVC = Catéter venoso central, Antibióticos de amplio espectro*

Las manifestaciones clínicas principales fueron estertores crepitantes en 8 pacientes (89%), fiebre y plaquetopenia en 6 pacientes (67%), taquicardia y dificultad respiratoria (55%) e hipotensión, choque y paro cardiorrespiratorio en 4 pacientes (44%). Otras manifestaciones fueron tos, leucocitosis, hipotermia y derrame pleural en 1 paciente respectivamente (11%). Cuadro 2.

Cuadro 2. Principales manifestaciones clínicas y de laboratorio de pacientes con infección por *A. baumannii* panresistente.

Manifestaciones	No	%
Estertores crepitantes	8	89%
Fiebre	6	67%
Plaquetopenia	6	67%
Taquicardia	5	67%
Dificultad respiratoria	5	67%
Hipotensión	4	44%
Choque séptico	4	44%
Paro cardiorrespiratorio	4	44%
Tos	1	11%
Leucocitosis	1	11%
Hipotermia	1	11%
Derrame pleural	1	11%

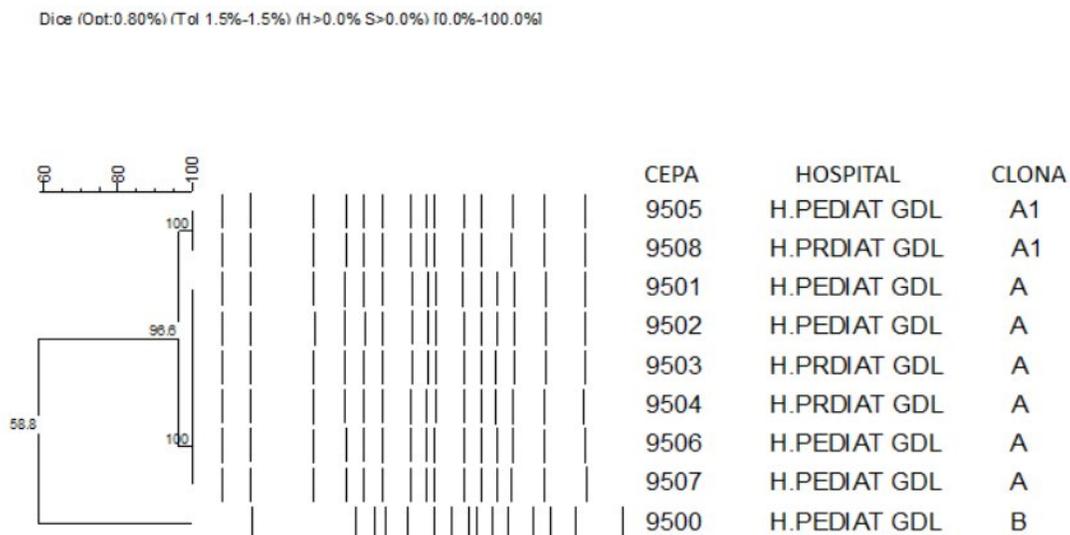
n = 9

Los sitios de aislamiento de *A. baumannii* panresistente fueron de hemocultivo en 6 (67%) pacientes, en secreción bronquial en 7 (78%) pacientes, en 5 (56%) el aislamiento se obtuvo de ambos sitios.

Además se encontró *A. baumannii* con el mismo biotipo en las carpetas utilizadas para contención de las indicaciones médicas.

De las nueve cepas aisladas se les realizó resiembra en el laboratorio de microbiología y luego fueron enviadas al Instituto Nacional de Salud Pública para estudio molecular mediante electroforesis en gel de campos pulsados, resultando 8 de ellas idénticas (seis de ellas clona A y dos A1), solamente un caso fue de una clona distinta. En cuanto al patrón de susceptibilidad se informó el 100% de las cepas susceptibles a colistina y tigeciclina, y 100% resistentes a imipenem; en 8/9 (89%) se detectó la presencia de carbapenemasa Oxa-51. Figura 2.

Figura 2. Dendograma de cepas de *A. baumannii* panresistente, de aislamientos de niños de la UMAE Hospital Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco



El tratamiento antimicrobiano establecido en todos los casos fue a base de imipenem en infusión continua más rifampicina durante un lapso de 21 días con lo que curaron 6/9 (67%).

Se presentaron 3 defunciones que correspondió a una letalidad del 33%, todas ocurridas en pacientes masculinos.

Se realizaron acciones de prevención y control a través de aseos exhaustivos en el área de UTIP, reforzamiento de las precauciones estándar y de contacto, reforzamiento de la técnica de lavado de manos y su aplicación en los 5 momentos, utilización de medidas de bioseguridad en personal tratante, disponibilidad de insumos necesarios para el adecuado lavado de manos, identificación y reubicación de pacientes con colonización y/o infección por *A. baumannii* y verificación de la técnica en procedimientos invasivos de acuerdo a la normativa.

DISCUSIÓN

Acinetobacter baumannii es informado con mayor frecuencia como causa de infecciones graves en pacientes hospitalizados, especialmente inmunocomprometidos lo que viene a agravar su condición y pronóstico; además con el aislamiento de cepas panresistentes el panorama se torna aún más sombrío. Esta condición de panresistencia, aunada a su capacidad para permanecer viable en el medio ambiente por largos períodos de tiempo y la heterogenicidad de cuadros clínicos que puede causar, lo convierten en un microorganismo con características favorables para causar brotes hospitalarios³⁸.

Aunque pequeña, en la muestra de pacientes de nuestro estudio se lograron identificar factores de riesgo previamente reportados. Algunos factores de riesgo identificados para infecciones por *A. baumannii* son pacientes críticamente enfermos, hospitalizados en unidades de cuidados intensivos y sometidos a procedimientos invasivos, los pacientes afectados en nuestro estudio tuvieron estas condiciones de riesgo ya que todos debido a su estado crítico requirieron de atención médica en la unidad de Cuidados Intensivos, todos fueron sometidos a colocación de accesos venosos centrales, ventilación mecánica invasiva y fueron sometidos a cirugía.

Tanto los reservorios ambientales así como los pacientes ya colonizados constituyen los principales focos de diseminación de *A. baumannii*³⁶. En nuestro estudio se observó la presencia de cepas con un mismo biotipo y posteriormente a través del estudio molecular de las mismas se identificó que 8 de las 9 cepas correspondieron a la misma clona; el hecho de haber encontrado cepas de *A.*

baumannii con el mismo biotipo causal del brote en las carpetas de contención de indicaciones nos llevó a inferir que el contacto fue el mecanismo de propagación principal.

Montefour y Cols. resaltaron la problemática de la resistencia antimicrobiana mostrada por *A. baumannii* en los últimos años, presentando cada vez más resistencia a los carbapenémicos, históricamente los antibióticos de primera elección para esta infección; ellos destacan el uso de colistina y tigeciclina como antibióticos alternativos²⁶; Hart y Cols. informaron un incremento alarmante de resistencia de esta bacteria a carbapenems en un lapso de 8 años, con incremento del 2% al 82%, y se mencionó como factores asociados el uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro, por lo que requirieron como alternativas terapéuticas colistina, tigeciclina, asociada a rifampicina o fosfomicina como únicas opciones disponibles de rescate^{1, 40}. En base a estos antecedentes y revisiones sistemáticas se optó por el uso de imipenem en infusión continua más rifampicina para pacientes pediátricos con lo que se logró una respuesta favorable del 67%; los pacientes cursaron con enfermedad crítica de fondo además de que fueron sometidos a cirugías complejas, lo que les condicionaba ya una mortalidad importante, aunque el hecho de presentar infección o incluso colonización por *A. baumannii* sí tiene un impacto importante en la mortalidad independientemente de los comórbidos, tal como lo reportó Abbo y cols⁷.

El mecanismo de resistencia principal de *A. baumannii* a carbapenémicos es mediante la producción de carbapenemasas^{1, 13}, situación que pudo comprobarse

en nuestro estudio identificando a todas las cepas con producción de carbapenemasa Oxa-51.

La vigilancia epidemiológica jugó un papel fundamental en la detección oportuna del brote y establecer estrategias para el control del mismo.

Quilla y Cols han descrito que la investigación de la clonalidad de las cepas permite corroborar la etiología del brote e implementar las medidas de control para la eliminación de reservorios y la prevención de la diseminación³⁹. Al encontrar en este estudio la presencia de *A. baumannii* en objetos del entorno de los pacientes permitió corroborar la presencia del microorganismo en objetos inanimados lo cual sugiere la importancia del personal de la salud en la transmisión cruzada de ciertos microorganismos en el hospital, por lo anterior las medidas de control y prevención fueron enfocadas al aseo exhaustivo de la unidad, el reforzamiento en las precauciones sobre todo estándar y de contacto y la verificación de técnicas para procedimientos invasivos así como el énfasis en el lavado de manos.

Cabrera y Cols. resaltaron que el uso inapropiado de los antimicrobianos tiene repercusiones adversas en cuanto a la selección de cepas bacterianas resistentes a los mismos⁴¹, y en base a la consideración anterior, Grau y Cols. hicieron referencia al uso restringido de antimicrobianos de amplio espectro como una estrategia exitosa para disminuir la selección de clones multiresistentes⁴², por lo que como parte de las estrategias para la prevención de brotes en el hospital se está llevando a cabo esta acción.

Finalmente, es importante concientizar a la comunidad médica sobre la importancia de llevar a cabo la práctica diaria de manera adecuada, siguiendo las medidas de precaución, el correcto lavado de manos, el uso apropiado de antimicrobianos y el saneamiento ambiental ya que todo ello tiene un impacto directo sobre la aparición de bacterias resistentes y las opciones terapéuticas son limitadas.

CONCLUSIONES

Se corroboró el brote por *A. baumannii* panresistente en la Unidad de Cuidados Intensivos por la misma clona.

La mayoría de casos tenían antecedentes de cirugía cardiovascular y diversos sistemas invasivos.

Se encontró el mismo biotipo en los objetos inanimados, lo que sugiere que el contacto con las superficies contaminadas juega un papel importante como reservorio.

Todas las cepas fueron resistentes a imipemen y susceptibles a colistina y tigeciclina.

Se demostró la utilidad del estudio de campos pulsados para la identificación de las clonas, herramienta de gran utilidad en la Epidemiología hospitalaria.

Se tuvo una curación del 66% y una mortalidad del 33%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diomedi PA. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente, Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. Rev Chil Infect. 2005;22:298-320
2. Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison G y Kaplan S. 2009. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Sexta Ed. Philadelphia, PA. Saunders Elsevier
3. Dent LL, Marshall DR, Siddharth P y Hulette RB. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. BMC Infectious Diseases. 2010;10:196-202
4. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. Lancet Infect Dis. 2008;8:751-62
5. Zuñiga AE y cols. Relación entre virulencia y resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter baumannii*. NOVA. 2010;8:148-162
6. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*, Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. CID. 2008;46:1254-1263
7. Abbo A, Carmeli Y, Navon VY, Siegman I y Schwaber MJ. Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26:793-800
8. Aguirre DG, Mijangos MJ, Zavala SM, Coronado MH y Amaya TG. Bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes en estado crítico. Gac Méd Méx. 2009;145:21-25
9. Hernández TA, García VE, Yagüe G y Gómez GJ. *Acinetobacter baumannii* multirresistente, situación clínica actual y nuevas perspectivas. Rev Esp Quimioter. 2010;23:12-19
10. Saleem AF, Ahmed I, Mir F, Rehan AS y Zaidi AK. Pan-resistant *Acinetobacter* infection in neonates in Karachi, Pakistan. J Infect Dev Ctries. 2010;4:30-37
11. Stenhjem E, Armstrong WS. Central Nervous System Device Infections. Infect Dis Clin N Am. 2012;26:89-110
12. Malloy AM, Campos JM. Extended-spectrum Beta-lactamases. Pediatr Infectious Dis J. 2011;30:1092-1093

13. Fernández CE, Bustamante GZ, Zamora BJ, Zabalaga VS, Pinto DJ y cols. Determinación de carbapenemasas y su relación con estructuras genéticas en aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii* de hospitales de la ciudad de Cochabamba. *Biofarbo*. 2009;17::30-38
14. Opazo CA, Mella MS, Domínguez YM, Bello TH y González RG. Bombas de expulsión multidrogas en *Acinetobacter baumannii* y resistencia a antimicrobianos. *Rev Chil Infect*. 2009;26:499-505
15. Vila J, Pachón J. *Acinetobacter baumannii* resistant to everything, what should we do? *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17:955-956
16. Wayne PA y cols. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-First informational Supplement M100-S22. 2012; 32
17. Kuri MP, Meneses GF, Rodríguez SE y Ruíz RM (2007) Investigación de brotes. En *Epidemiología, Diseño y análisis de estudios* 217-251. Ed Panamericana
18. Reingold AL. Outbreak Investigations, a Perspective. *Emerging Infectious Diseases*. 1998;4:21-27
19. García JJ, Astier P, Polo ME y Escobar E. Estudio de brotes nosocomiales. *Anales Sis San Navarra*. 2000;23:49-68
20. Navarrete NS, Mejía AJ, Rivera GB y Rangel FS. Cómo estudiar brotes de infección nosocomial. *Enf Infec y Microb*. 2003;23:17-22
21. Toro E, Miró A, Ugarte C y Larrea F. Electroforesis de campos pulsados en la tipificación molecular de cepas aisladas de un brote de salmonelosis ocasionado por consumo de queso contaminado con *Salmonella javiana*. *Rev Inst Nac Hig Rafael Rangel*. 2010;41:22:26
22. Kaufmann ME. Pulsed-field gel electrophoresis. *Methods Mol Med*. 1998; 15:33-50
23. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BA y cols. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulse-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol*. 1995; 33:2233-2239

24. Salinas MC, Hernández LA, Oropeza R, Olvera GC, Poblano MM y cols. Colistin en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistentes. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2010;24:173-177
25. Fica C, Céspedes J, Macarena GC, Jalón VM, Skurada Z y cols. Colistín en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos pan-resistentes. Rev Chil Infect. 2007; 24:560-567
26. Montefour K, Frieden J, Hurst S, Helmich C, Headley D y cols. *Acinetobacter baumannii*, An Emerging Multidrug-Resistant Pathogen in Critical Care. Critical Care Nurse. 2008;28:16-26
27. Rodríguez CH, Pautaso J, Bombicino K, Vay CM y Famiglietti A. Sensibilidad a colistín: evaluación de los puntos de corte disponibles en el antibiograma por difusión. Revista Argentina de Microbiología. 2004;36:125-129
28. Mardani M. Pan-resistant *Acinetobacter baumannii*, Is there any available alternative therapy. Iran J Clin Infect Dis. 2011;6:1
29. Aguirre DG, Mijangos MJ y Amaya TG. Bacteremia por *Acinetobacter baumannii*. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2010;48:625-634
30. Simón GM, González SJ, Alcudia PF, Sánchez SC, Gómez MB y cols. Evaluación del efecto de una intervención de limpieza/desinfección sobre la incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes en una Unidad de Cuidados Intensivos. Enferm Intensiva. 2009;20:27:34
31. Touati A, Achour W, Cherif A, Hmida HB, Bou-Afif F y cols. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* in a Neonatal Intensive Care Unit: Antimicrobial Susceptibility and Genotyping Analysis. Annals of Epidemiology. 2009;19:372-378
32. Choi WS, Kim SH, Jeon EG, Son MH, Yoon YK y cols. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program. J Korean Med Sci. 2010;25:999-1004
33. Kala E, Ebor JGJ, Joy SM, Gagandeep K y Valsan PV. Ventilator-associated *Acinetobacter baumannii* Pbeumonia. Indian Pediatrics. 2011;48:964-966
34. McGrath EJ, Chopra T, Abdel-Hag N, Preney K, Koo W y cols. 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
35. Medell GM, Hart CM, Mora DI. *Acinetobacter baumannii* versus *Pseudomonas aeruginosa*. Comportamiento en pacientes críticos con ventilación mecánica. *Rev Cubana Med.* 2012;51:239-246
 36. Rodríguez CH, Bombicino K, Granados G, Vay C, Famiglietti A. Evaluación microbiológica y epidemiológica de los clones de *Acinetobacter baumannii* resistentes a los carbapenemes aislados en la unidad de cuidados intensivos de un Hospital Universitario de la ciudad de Buenos Aires. *Rev Arg Microbiol.* 2009;41:151-155
 37. Boric BV. Aplicación de la biología molecular en la detección de brotes de enfermedades transmitidas por alimentos, avances en Latinoamérica. *Biofarbo.* 2008;16 71-76
 38. Yomayusa N, Suárez IC, Hernández P, Gaitán H, Altahona H y cols. Caracterización de un brote de infección por *Acinetobacter baumannii* en una unidad de cuidado crítico en Bogotá, Colombia. *Rev Asoc Colomb Infectol.* 2008;12:237-246
 39. Quilla LS, Jiménez DE, Catalano M. Concordancia epidemiológica de los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la investigación de las infecciones por *Acinetobacter baumannii*. *Medicina Bs As.* 1999;59:138-142
 40. Hart CM, Espinosa RF, Halley PM, Martínez BM, Montes de Oca MZ. Resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de enero a marzo del 2010 en el Hospital Clínicoquirúrgico Hermanos Ameijeiras. *Rev Cubana Med.* 2010;49:218-227
 41. Cabrera S. Uso racional y responsable de antimicrobianos. *Arch Med Interna.* 2009;31:74-80
 42. Grau S. Impacto de los estudios de consumo de antimicrobianos en la adecuación de su prescripción en el ámbito hospitalario. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2012;30:433-434

ANEXOS

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDICIÓN	UNIDAD DE ANÁLISIS	ESTADÍSTICA
EDAD	Número de años vida del paciente en el momento de la infección.	Cuantitativa/ discreta	Años	Mediana
GÉNERO	Sexo del paciente	Cualitativa /nominal	Hombre/mujer	Porcentaje
PRESENTACIÓN CLÍNICA	Diagnóstico al ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos	Cualitativa/nominal	Diagnóstico	Porcentaje
DIAGNOSTICO DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL	Tipo de infección nosocomial identificada durante el brote	Cualitativa/nominal	Diagnóstico	Porcentaje
PROCEDIMIENTOS INVASIVOS	Procedimientos que invaden al paciente antes y durante el brote	Cualitativa/nominal	Nombre del procedimiento	Porcentaje
LETALIDAD	Proporción de niños que mueren por el brote entre los afectados por el mismo periodo y área determinada	Cuantitativa/discreta	porcentaje	Porcentaje
NUMERO DE DEFUNCIONES	Defunciones ocurridas durante el brote	Cuantitativa/discreta	Numero	Porcentaje

CRONOGRAMA DE TRABAJO

2012/2013	SEPTIEMBRE 2012	OCTUBRE 2012	NOVIEMBRE 2012	DICIEMBRE 2012	ENERO 2013	FEBRERO 2013	MARZO 2013
Inicio del estudio							
Recolección de datos							
Autorización del proyecto							
Procesamiento y análisis de resultados							
Elaboración del informe final							
Presentación de los resultados							
Envío del manuscrito a publicación							