



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

TESIS

**“MECANISMOS DE RESISTENCIA Y SUSCEPTIBILIDAD A
ANTIBIOTICOS DE A. BAUMANNI EN PACIENTES DE
TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO DR. EDUARDO LICEAGA, EN EL
PERIODO ENERO-JUNIO 2016”**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. ARTURO ARANDA MARTINEZ

**TUTOR: DRA. MARIA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO
INFECTOLOGA PEDIATRA ADJUNTA AL CURSO DE PEDIATRIA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR EDUARDO LICEAGA”
O.D**



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MEXICO JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

PÁGINA

• Agradecimientos 3
• Introducción 4
• Antecedentes 5
○ Acinetobacter Baumannii 5
○ Características Microbiológicas 6
○ Epidemiología 6
○ Factores de Riesgo y Pronosticos 9
○ Clasificación de Resistencia en Acinetobacter Baumannii 11
○ Adquisición de Genes Metalo B Lactamasas 12
○ Porinas Como Causa de Resistencia a Carbapenémicos 13
○ Tratamiento 15
○ Antibióticos Específicos. 16
○ Sinergia y Terapia Combinada 18
• Planteamiento del Problema 19
• Justificación 19
• Pregunta de Investigación 19
• Hipótesis 20
• Objetivos Generales 20
• Tipo de Estudio. 20
• Descripción de la Muestra 20
• Criterios de Inclusión 20
• Criterios de Exclusión 21
• Criterios de Eliminación 21
• Definición de Variables 21
• Metodología de las Cepas Aisladas 22
○ Selección de la Muestra 22
○ Identificación Primaria 22
○ Identificación Bioquímica y Molecular 23
○ Pruebas de Susceptibilidad antimicrobiana 23
○ Detección Fenotípica 23
○ Prueba de E-test 23
○ Diagrama de Flujo 24
• Resultados 25
• Conclusiones 28
• Bibliografía 29

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco a Dios por darme la oportunidad de estar en el lugar donde me encuentro el día de hoy, por guiarme por el camino correcto y no abandonarme en el trayecto.

En segundo lugar agradezco a mis Padres Margarita y Arturo, y mi familia, por proporcionarme los medios necesarios tanto económicos como emocionales, ya que son y serán piedra angular en mi formación profesional.

En tercer lugar quiero agradecer a mi esposa Celeste por alentarme a continuar por el trayecto en momento en los que comenzaba a titubear, por creer en mi y acompañarme de la mano en el camino.

Por ultimo quiero agradecer a mis profesores y a mis compañeros que a su vez fueron también mis maestros, por compartir parte de su conocimiento y tenerme la paciencia necesaria.

A todos ellos les doy las gracias de la forma mas humilde posible, espero algún día poder retribuírselos.

INTRODUCCION

Acinetobacter baumannii considerado como microorganismo de poca relevancia clínica hasta hace unas décadas atrás, se ha reportado como patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, constituyendo un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales. Esta bacteria afecta fundamentalmente a pacientes con enfermedades subyacentes graves, sometidos a cirugía, procedimientos invasivos, uso previo de antibióticos de amplio espectro y estancias intrahospitalarias prolongadas, incluyendo aquellas en Unidades de Cuidados Intensivos.

Este microorganismo generalmente presenta resistencia a diversos grupos de antibióticos, por lo que actualmente supone un gran problema de salud pública. Las infecciones que causa tienen un peor pronóstico que las debidas a patógenos habitualmente sensibles, debido en parte a que los tratamientos antimicrobianos instaurados antes de conocer los datos microbiológicos que orienten o confirmen la etiología del proceso, no son efectivos en un importante número de casos.

Este aumento de resistencias antimicrobianas, unido al poco desarrollo de nuevos antibióticos (muy en especial frente a Gram-negativos), hace que cada vez se disponga de menos opciones terapéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades infecciosas.

En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, *A. Baumannii* es responsable de un importante número de infecciones nosocomiales en los pacientes pediátricos, además de producir un incremento significativo en la mortalidad. En los últimos años la elección del tratamiento antimicrobiano se ha complicado por el incremento en la resistencia a los diferentes antibióticos utilizados como primera opción.

El conocer los perfiles de resistencia antimicrobiana y la sensibilidad a determinados grupos de antibióticos es de gran utilidad para definir una estrategia en el tratamiento oportuno de estos pacientes y a su vez, disminuir la tasa de morbi-mortalidad secundaria a este patógeno

ANTECEDENTES

Las bacterias Gram-negativas multirresistentes son un grave problema de salud en todo el mundo. Ello se relaciona con la gravedad de las infecciones que pueden causar problemas para establecer un tratamiento empírico (e incluso dirigido) correcto, la facilidad para la dispersión de la multirresistencia y la ausencia de nuevos antimicrobianos activos frente a estos patógenos. La antibioterapia debe, por tanto, basarse en el antibiograma, pudiendo requerir la combinación de antibióticos. Estos microorganismos generalmente están implicados en infecciones graves, por lo que actualmente suponen un gran problema de salud pública mundial. Las infecciones que causan tienen un peor pronóstico que las debidas a patógenos sensibles, debido en parte a que los tratamientos antimicrobianos instaurados antes de conocer datos microbiológicos que orienten o confirmen la etiología del proceso no son efectivos en un importante número de casos. Aunque algunos estudios no encuentran esta relación, esto podría explicarse porque generalmente incluyen series de pacientes tratados correctamente y de forma temprana. Este aumento de resistencias antimicrobianas, unido al poco desarrollo de nuevos antibióticos (muy en especial frente a gramnegativos) hace que cada vez dispongamos de menos opciones terapéuticas para el tratamiento de dichas enfermedades infecciosas. Recientemente se ha publicado una propuesta para la definición estandarizada de multirresistencia —adquirida— en enterobacterias, en la que, de una forma genérica, se define cuando existe resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos. De igual forma, las bacterias que solo son sensibles a uno o 2 antimicrobianos/grupos se consideran con resistencia extrema, y las que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles, panresistentes.

ACINETOBACTER BAUMANNII

En 1911, un microbiólogo danés, llamado Beijerinck, descubrió un microorganismo al que llamo *Micrococcus calcoaceticus* que fue aislado en el suelo tras enriquecerlo con un medio con contenido en calcio-acetato.¹

La designación actual del género *Acinetobacter* (del griego akinetos inmóvil) fue inicialmente propuesta por Brisou y Prévoy en 1954 para diferenciar los microorganismos móviles de los inmóviles dentro del género *Achromobacter*, pero fue hasta 1968 cuando esta designación del género fue más ampliamente aceptada.¹

El género *Acinetobacter* se clasificaba antiguamente bajo unos quince nombres diferentes incluyendo *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achoromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *B5W*, *Moraxella glucidolytica* y *Moraxella lwoffii*. Sobre la base de recientes estudios genéticos se han identificado 19 especies diferentes, pero solo 7 cuentan con nombre (*Calcoaceticus*, *Baumannii*, *Haemolyticus*, *Junii*, *Johnsonii*, *lwoffii*, *Radiorestrans*). Existe una estrecha relación entre el genoma de *A. calcoaceticus* y *A. baumannii*, de manera tal, que a veces se les menciona como complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*.²

El primer brote de *A. baumannii* multirresistente reportado en la literatura científica, que corresponde a una serie de 59 pacientes en Nueva York, data de septiembre de 1991. Hsueh y cols. reportaron en 2002 una serie de 79 pacientes de *A. baumannii* multirresistente. En Chile se comunicó en 2002 el primer caso aislado en un paciente con neumonía nosocomial.²

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Acinetobacter baumannii es un cocobacilo, gram negativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa positivo, oxidasa negativo, e inmóvil, cuya especie más representativa es *A. baumannii*. Uno de los rasgos de este microorganismo es su gran facilidad para desarrollar resistencias bacterianas. Así en la última década, la resistencia a antimicrobianos entre las diferentes especies de *Acinetobacter* se ha incrementado probablemente en relación a la relativa impermeabilidad de su membrana externa y la exposición ambiental a un amplio grupo de genes de resistencia.³⁻⁴

EPIDEMIOLOGÍA

A. baumannii ha emergido como un patógeno significativo nosocomial en pacientes hospitalizados en todo el mundo. En Europa, entre 1997 y 1999, *A. baumannii* fue el noveno patógeno más común en infecciones hospitalarias del torrente sanguíneo. En Latinoamérica alcanza en 5.3% de todos los aislados de bacteriemiias nosocomiales.²

Las especies de *A. baumannii* más frecuentemente aisladas en muestras clínicas humanas son el genotipo sp3 y sp13TU; de estos, el primero fue el más prevalente en

aislamientos clínicos en un estudio sueco. En dos estudios europeos *A. lwoffii* fue la especie más predominantemente encontrada en piel de individuos sanos.^{1,5}

Una reseña actualizada (1997-2003) de la tendencia de susceptibilidad a antimicrobianos de *A. baumannii* en SENTRY Latinoamérica se detalla en la Tabla 1.²

Tabla 1 Porcentaje de susceptibles por año

Antimicrobianos	1997 (193)	1998 (215)	1999 (129)	2000 (123)	2001 (166)	2002- 2003 (295)	Total (826) (1.121)
Meropenem	91.3	87.0	89.1	82.9	81.9	—	86.8
Imipenem	91.2	87.0	88.4	82.9	83.7	84.0	85.9
Cefepime	33.7	24.7	48.8	38.2	30.4	41.0	37.2
Ceftazidima	29.0	17.7	37.2	35.0	45.8	—	28.5
Ampicilina/ sulbactam	—	—	—	—	—	47.0	47.0
Piperazilina/Tazobactam	24.9	19.5	36.4	30.1	27.7	—	26.6
Ticarcilina/ Clavulanato	19.2	20.0	32.6	28.5	23.5	—	24.8
Ciprofloxacino	27.5	29.3	34.9	35.8	28.3	—	30.5
Levofloxacino	29.0	30.7	37.2	39.8	28.9	42.0	35.7
Tetraciclina	68.4	49.8	52.7	46.7	33.7	—	50.9
Amikacina	35.8	27.0	37.2	35.0	38.0	46.0	37.9
Gentamicina	33.7	30.2	40.2	31.7	30.7	—	32.9
Polimixina B	—	—	—	—	96.4	99.0	97.7

A. baumannii se ha asociado también con infección y diseminación epidémica en animales. Los genotipos sp3 y sp13TU, se han encontrado en porcentajes variables en vegetales, pescado, carne y en el suelo y recientemente en granjas de camarones en el sudeste asiático.⁵⁻⁶

A. baumannii se ha descrito como un microorganismo de suelo, aunque hay poca evidencia de que sea un residente típico del suelo. Sin embargo *A. baumannii* en los hospitales se caracteriza por una aparición endémica y epidémica de cepas multirresistentes. Las cepas epidémicas suelen ser introducidas en el hospital por un paciente colonizado, a partir de la cual la cepa puede extenderse a otros pacientes y al ambiente, ya que dicho microorganismo puede sobrevivir en superficies secas (cortinas, muebles, equipo médico), hasta por 5 meses.¹

Las especies de *A. baumannii* pueden ser encontradas en objetos animados e inanimados. Crecen en casi todas las muestras de suelos y agua fresca. En el medio hospitalario, estos microorganismos han sido aislados de humidificadores, equipos de ventilación, la piel del personal de salud, colchones, cojines y otros equipos.²

Acinetobacter sp es parte de la microbiota cutánea. El 31% del personal de salud es portador de bacilos Gram-negativos en sus manos. Tanto la persistencia sobre superficies secas como su presencia en la piel del personal sanitario, contribuyen a la transmisión cruzada entre pacientes.^{2, 6}

En un estudio realizado en España se observó que la infección bacteriémica fue polimicrobiana en el 33% de los casos con coinfección en el 65% del total de los casos, lo que refleja probablemente que las colonizaciones/infecciones por *A. baumannii* se desarrollan en pacientes de alta gravedad en los que existe por lo tanto, un alto riesgo de presentar otras infecciones.⁷ De acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud: *A. baumannii* representa la primera causa de neumonía asociada a ventilador mecánico.²

La bacteria se puede diseminar a través del aire a distancias cortas mediante gotitas de agua, y a través de la descamación de la piel de pacientes que están colonizados, pero el medio de transmisión más común es a través de las manos del personal sanitario,

portando a la bacteria durante días incluso semanas, y la colonización puede pasar inadvertida si la cepa epidémica no se aísla en muestras clínicas.⁶

Aun no es claro si algunas cepas de *A. baumannii* tienen determinados factores de virulencia o si tienen una especie de capacidad para colonizar determinados pacientes.¹

En nuestro país solo se ha realizado un trabajo por Morfín-Otero R. y col. publicado en el 2013, este fue llevado a cabo en el Hospital Civil de Guadalajara de enero de 1999 a diciembre de 2011, en el cual se encontraron 3680 aislamientos de *A. baumannii* en pacientes de diferentes servicios. Con respecto el porcentaje de aislamientos en el Servicio de pediatría fue del 5.4 hasta 16.1%, encontrando una susceptibilidad a Meropenem al inicio del estudio (1999) del 92%, y de tan solo 12% al final del mismo (2011).⁸

El Hospital General de México no es ajeno al problema, los porcentajes de resistencia a 3 o más grupos de antibióticos se encuentran por encima del 60%, esto nos ha obligado al igual que en muchos países a utilizar colistina como única opción terapéutica en estos pacientes, sin embargo muchas veces, al obtener el cultivo con el antibiograma ya es muy tarde para el paciente. En la Unidad de Pediatría las tasas de mortalidad por estos dos gérmenes van del 50 al 75%, y lo que hemos observado es un incremento importante en el número de infecciones por lo menos en los últimos 6 meses.

FACTORES DE RIESGO Y FACTORES PRONÓSTICOS

Las especies de *Acinetobacter* se consideran generalmente microorganismos de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos. Estos microorganismos se asocian más a menudo con infecciones nosocomiales que comunitarias. La identificación de factores de riesgo es importante para el desarrollo de medidas de prevención de colonización e infección.⁹

Los factores de riesgo que predisponen a los pacientes para la colonización o infección por cepas de *A. baumannii* multirresistentes incluyen: Factores dependientes del huésped (cirugía menor reciente, traumatismo, quemaduras, enfermedad grave, infección o sepsis previa) y factores externos (estancia hospitalaria prolongada, ingreso

prolongado en UCI, ingreso a un servicio donde *A. baumannii* sea endémico, exposición a equipo médico contaminado, ventilación mecánica, uso de dispositivos intravasculares, sonda vesical, tubos de drenaje, tratamientos antimicrobianos previos).^{1,9}

Otro factor de riesgo fundamental es la presencia de enfermedad de base crónica o grave, así como infecciones previas y uso previo de antibióticos de amplio espectro (fundamentalmente imipenem, meropenem, o piperacilina-tazobactam en las últimas 6 semanas).³

Debido a que *A. baumannii* es un patógeno oportunista se ha relacionado a varios tipos de infecciones que afectan fundamentalmente a pacientes gravemente enfermos y o ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, tales como neumonía asociada a ventilación mecánica, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones de heridas, infecciones del tracto urinario, meningitis posquirúrgicas, o en relación a drenajes ventriculares y bacteremias primarias.¹

Una escala utilizada comúnmente para valorar el pronóstico de la enfermedad son los criterios de McCabe y Jackson, los cuales la clasifican en:

- Rápidamente mortal: cuando la muerte es previsible en un plazo de días o semanas
- Últimamente mortal: cuando la muerte es previsible en un plazo de meses o años
- No mortal: cuando la muerte no era previsible en los siguientes 5 años.⁷

La mortalidad atribuible a la infección podría estar relacionada con la extensa capacidad de *A. baumannii*, de presentar resistencia a diferentes antimicrobianos, la adecuación o no al tratamiento empírico y la disponibilidad de opciones terapéuticas definitivas. Así un estudio realizado en Corea demostró que la administración de un tratamiento empírico inadecuado, era un factor predictor independiente de mortalidad a los 30 días. Otros factores pronósticos asociados reportados de forma independiente en el análisis multivariante a mayor mortalidad son la enfermedad de base del grupo McCabe I (muerte previsible en un plazo de días a semanas), la presencia de cardiopatía, distrés respiratorio, y tratamiento antibiótico inadecuado, incluyendo la monoterapia.¹

CLASIFICACIÓN DE RESISTENCIA EN *ACINETOBACTER BAUMANNII*

Un aislamiento se define como multirresistente cuando muestra resistencia al menos a dos de los antibióticos más utilizados (Cefalosporinas anti-pseudomónicas, carbapenemes anti-pseudomónicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos o sulbactam).⁴

Un aislamiento se define como pan-resistente, cuando muestra resistencia a todos los antibióticos, considerados de primera línea por su actividad frente *A. baumannii*, lo que incluye β -lactámicos, Fluoroquinolonas y Aminoglucósidos. En la actualidad se considera que, dado el incremento en el uso de Polimixinas y Tigeciclina, esta definición tendría que incluir también a estos agentes.⁴

La resistencia a antimicrobianos entre las distintas especies de *A. baumannii* ha ido en aumento. Diversos reportes han comunicado altas tasas de resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter sp*, sus patrones de resistencia varían según especies aisladas y zona geográfica.²

Meropenem y especialmente imipenem, suponen el tratamiento de elección en infecciones por cepas de *A. baumannii* sensibles, ya que *in vitro* han demostrado actividades superiores a las de otros antimicrobianos. Sin embargo, la resistencia a carbapenemes dentro de estas especies está aumentando considerablemente.⁸

Dado que *Acinetobacter sp* son microorganismos Gram-negativos, poseen una membrana externa adicional que actúa como barrera de permeación. El transporte a través de la membrana externa está mediado por porinas que producen canales llenos de agua por difusión de moléculas hidrofílicas.²

Los mecanismos de resistencia antimicrobiana se agrupan en 3 categorías: 1) enzimas inactivadoras de antimicrobianos, 2) limitación del acceso a dianas bacterianas, 3) mutaciones que alteran las dianas o las funciones celulares.¹

Las especies de *A. baumannii* poseen una amplia variedad de β -lactamasas que hidrolizan y confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. Las cefalosporinas AmpC (cefalosporinas derivadas de *Acinetobacter*) están codificadas cromosómicamente y confieren resistencia a cefalosporinas de amplio espectro.¹

Se han descrito un amplio número de enzimas del grupo D tipo OXA con actividad frente a carbapenemes en varios países. Algunas cepas expresan también metalo- β -lactamasas (MBLs) tales como VIM e IMP, que hidrolizan un amplio espectro de agentes antimicrobianos, incluyendo los carbapenémicos. Las MBLs suponen una amenaza importante, porque frecuentemente se localizan en elementos genéticos móviles fácilmente transferibles entre bacterias.¹

Es probable que las β -lactamasas y las alteraciones en la membrana externa actúen en forma conjunta para conferir resistencia a los agentes β -lactámicos, Así mismo, cuenta con bombas de eflujo capaces de expulsar de manera activa un amplio espectro de agentes antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana.³⁶ Los mecanismos de resistencia a β -lactámicos involucran la producción de β -lactamasas cromosomales o plasmidales, alteración de las proteínas ligadoras de penicilinas y disminución de la permeabilidad a β -lactámicos de la membrana externa. Las β -lactamasas se dividen en tres grupos. Clase A de Ambler (penicilinas) Clase B de Ambler (metalo-enzimas) y clase D de Ambler (oxacilinasas). Estas enzimas hidrolizan, al menos parcialmente, carbapenémicos y otros β -lactámicos. Las β -lactamasas de clase A se han reportado raramente en *Acinetobacter sp* y *Pseudomonas sp*.¹⁰

Los microorganismos poseedores de BLEE son distintivamente inhibidos por el ácido clavulánico y son resistentes a los oximino- β -lactámicos (por ejemplo cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoximina o ceftazidima). Las β -lactamasas clase B son enzimas dependientes de zinc cuya actividad es inhibida por EDTA, pero no por carbapenémicos o inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico, tazonom y sulbactam. Estas metalo-enzimas constituyen un mecanismo de resistencia adquirida de localización cromosomal o plasmidal. Existen múltiples subtipos de oxacilinasas que tienen diversos patrones de hidrólisis pero en general, las oxacilinasas hidrolizan débilmente a carbapenémicos (imipenem y meropenem) y no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam. Su acción hidrolítica es inhibida por ácido clavulánico.^{2, 10}

a) Adquisición de genes metalo- β -lactamasas

Cinco grupos de MBL adquiridos se han identificado hasta la fecha (enzimas IMP-como, SIM-1, SPM-1, GIM-1), pero sólo los tres primeros de estos grupos han sido identificados

en *A. baumannii*. El grupo IMP se compone actualmente de 19 variantes y este grupo se subdivide en 7 filogrupos. Las variantes IMP y VIM confieren un alto nivel de la resistencia a carbapenemes en *A. baumannii*, así como la resistencia a todos los β -lactámicos excepto aztreonam, debido a su fuerte eficacia hidrolítica contra estos antibióticos. El papel de la producción de MBL en la resistencia a aislamientos con carbapenem que producen enzimas IMP o VIM es fácil de determinar mediante el uso de la técnica Etest. Usando esta prueba, la comparación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de imipenem solo o combinado con EDTA en una placa de agar permite la identificación de la producción de MBL en *A. baumannii*. Sólo Cefepima y Cefpirom puede retener algunos residuos de actividad antibacteriana contra los productores de MBL, como lo hace en menor medida, piperacilina-tazobactam.^{2, 11}

b) Porinas como causa de resistencia a carbapenemes

Los canales de porinas y otras proteínas de membrana externa son importantes para el transporte de los agentes antimicrobianos en la célula o para conseguir acceder a las dianas bacterianas. La resistencia a carbapenemes se ha relacionado con la pérdida de proteínas que probablemente forman parte de los canales de porinas de la membrana externa.¹

Informes recientes han demostrado que *A. baumannii* posee proteínas de membrana externa (OMPs) que juegan un papel en la resistencia carbapenems. En 2002, Limansky et al demostraron que la resistencia a imipenem se asoció con la pérdida de una OMP de 29-kDa, en aislamientos clínicos de *A. baumannii* en los que se había detectado actividad a carbapenemasas. Del mismo modo, la resistencia a imipenem y Meropenem en *A. baumannii* multirresistente se ha asociado con la pérdida de una OMP de 29-kDa designada como CarO. Se ha demostrado que la a banda de 25/29 kDa en *A. baumannii* corresponden a dos proteínas que adoptaron una típica conformación β -barril. Sólo una de estas proteínas (la proteína CarO) mostró propiedades para formar poros, pero no hay sitio de unión para imipenem en Caro, lo que sugiere que no hay función específica en el lugar del canal monomérico.⁴⁴ También se ha reportado que la resistencia a carbapenem puede estar asociada a la reducción en la expresión de 2 proteínas (22 y 33kDa), las cuales producen CHL OXA-24, estos dos mecanismos pueden ser responsables de la resistencia observada en carbapenemes. Otros estudios han

reportado que *A. baumannii*, contiene un homólogo OprD (porina también llamada D2), se ha demostrado que la susceptibilidad de imipenem está dada por la Opr-D-like una proteína que se puede modular por la adición de amino-ácidos esenciales.¹²

La resistencia a aminoglucósidos está mediada por tres mecanismos: alteración del sitio de acción ribosomal, reducción de la captura y modificación enzimática del antimicrobiano. Las enzimas modificadoras, tales como O-fosfo-transferasas, O-nucleotidil-transferasas y N-acetil-transferasas, están mediadas primariamente por plásmidos y trasposones que pueden jugar un importante rol en la diseminación de resistencia. Tales enzimas pueden también tener localización cromosomal.²

Los mecanismos de resistencia se relacionan con mutaciones del ADN-girasa y la topoisomerasa IV, blancos específicos de tales antibacterianos. La ADN-girasa está compuesta de dos subunidades, codificadas por los genes *gyr A* y *gyr B*. La topoisomerasa IV es estructuralmente similar a la ADN girasa, pero es un blanco secundario de las fluoroquinolonas. Las dos subunidades de la topoisomerasa IV están codificadas por los genes *par C* y *par E*. La resistencia en *Acinetobacter sp* está mediada por mutaciones en los genes *gyr A* y *par C*. En los aislados de *A. baumannii* con una o ambas mutaciones, ha reducido la susceptibilidad a Ciprofloxacino comparado con Gatifloxacino, Gemifloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino y Trovafloxacino.^{2, 11}

La tercera categoría consiste en mutaciones puntuales que alteran las dianas o las funciones bacterianas, disminuyendo así su afinidad de los distintos antimicrobianos o suprarregulando las funciones celulares, tales como la producción de bombas de eflujo u otras proteínas. Se piensa que la resistencia a colistina este mediada por cambios en la membrana celular bacteriana que interfieren con la capacidad de este antibiótico para unirse a la diana correspondientemente. Este mecanismo, mediante mutaciones de las topoisomerasas *gyr A* y *par C*, también explicaría la resistencia a las quinolonas.¹

Las especies de *Acinetobacter* pueden adquirir genes de resistencia procedentes de otros organismos, pueden desarrollar a lo largo del tiempo mutaciones que ocasionan resistencia o bajo presión antimicrobiana selectiva, determinadas subpoblaciones con resistencia preexistente emergen y se hacen dominantes.

La emergencia de especies de *A. baumannii* multirresistente se debe tanto a la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos de amplio espectro como a la transmisión de cepas entre pacientes, aunque la contribución relativa de cada mecanismo aún no está clara.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento empírico y definitivo apropiado en infecciones es difícil, pero de gran importancia, ya que se asocia a menor mortalidad, especialmente con el uso de combinaciones de antibióticos. Imipenem ha sido el estándar para el tratamiento, sin embargo, la frecuente aparición de resistencia a los antimicrobianos más comúnmente usados ha motivado la evaluación de diferentes antibióticos, Entre ellos:

- Inhibidores de las β -lactamasas: particularmente el sulbactam que tiene actividad intrínseca frente a muchas especies. La presencia de un β -lactámico como la ampicilina, en combinación con un inhibidor de la β -lactamasa parece contribuir a la actividad o la sinergia. No se recomienda su uso en monoterapia en pacientes con infecciones graves.
- Tigeciclina: Antibiótico del grupo de las gliciliclinas, tiene actividad bacteriostática. Ya se han detectado resistencias de alto nivel a este antibiótico en algunas cepas, determinadas por la suprarregulación de bombas de eflujo mediadas cromosómicamente.
- Aminoglucósidos: Particularmente amikacina y tobramicina, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, se deben usar en combinación con otros antimicrobianos (excepto en infecciones urinarias).
- Polimixinas: La polimixina E (colistina) produce alteraciones en la membrana celular bacteriana, incrementando la permeabilidad y conduciendo a muerte celular; es bactericida frente a algunas especies, y su efecto depende de la concentración, y la resistencia se debe a alteraciones en la membrana celular externa o por mecanismos de bombas de eflujo. Se ha demostrado que la colistina tiene una pobre penetración en líquido cefalorraquídeo (LCR) y tejido

pulmonar, por lo que existe la posibilidad de administrar este antibiótico vía intratecal o intravascular.

- Rifampicina: Se ha estudiado en modelos experimentales, en monoterapia es eficaz en el tratamiento de neumonía causada por *A. baumannii*, multi y pan resistente.^{4, 13, 14}

a) Antibióticos específicos

Colistina

El colistín o colistina es un polipéptido catiónico integrante de la familia de las polimixinas (colistimetato - sulfometato de colistina – o polimixina E). Las polimixinas fueron descubiertas en 1947, reconociéndose cinco componentes (polimixinas A-E) Sólo polimixina B y E han utilizadas en clínica. Colistín fue descrito por Koyama en 1949, sintetizado por el *Bacillus polymyxa* subespecie colistinus⁸⁵. Este agente se utilizó originalmente durante las décadas 1960-70, pero dada su nefro y neurotoxicidad su prescripción era infrecuente. Su rol en el manejo de infecciones graves por bacilos Gram-negativos se ha reposicionado gracias a su potente actividad contra estas bacterias. La mayoría de los estudios clínicos que investigan el uso de polimixinas frente a microorganismos multirresistentes utilizan más colistín que polimixina B. Se componen de un anillo peptídico policatiónico que contiene 10 aminoácidos y una cadena lateral de ácidos grasos. Ambos agentes son bactericidas, al actuar sobre la pared celular bacteriana alteran su permeabilidad, llevando a la muerte celular por lisis. Son moléculas anfipáticas, lo que permite su distribución entre compartimientos acuosos y no acuosos. Se absorben pobremente en el tracto gastrointestinal.¹³

Colistín se concentra en el hígado, riñón, músculo, corazón y pulmones, pero no penetra consistentemente la barrera hematoencefálica ante meninge inflamada. En dosis repetidas, colistín puede acumularse en los tejidos, desde los cuales luego difunde cuando el fármaco ha sido discontinuado. Su ruta primaria de excreción es el riñón; por lo mismo, la dosis debe ser reducida en pacientes con insuficiencia renal. El rango de

dosificación es de 2,5 a 5,0 mg/kg/día en pacientes con función renal normal, administrándose 2 a 4 veces al día.¹⁴

Los mayores efectos adversos de colistín son nefrotoxicidad, neurotoxicidad reversible y bloqueo neuromuscular. Puede causar un efecto tóxico directo que resulte en necrosis tubular aguda. Los efectos neurotóxicos incluyen parestesia perioral, ataxia, vértigo, disturbios visuales, confusión e inestabilidad vasomotora.¹⁴

Sulbactam

Sulbactam, un inhibidor de beta-lactamasas, sería otra opción para el manejo de infecciones por *A.r baumannii* multirresistente. Sulbactam ha mostrado tener además de su actividad como inhibidor de β -lactamasas, cierta actividad antimicrobiana intrínseca. Los inhibidores de β -lactamasas son utilizados para proteger antimicrobianos β -lactámicos de la hidrólisis de enzimas bacterianas. Actualmente existen tres tipos de inhibidores: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Sulbactam tiene actividad contra *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Burkholderia cepacia* y *Acinetobacter sp.* Los otros inhibidores de β -lactamasas tienen menor actividad que sulbactam frente a *Acinetobacter sp.* La actividad antibacteriana de sulbactam es consecuencia de su unión irreversible con PBP 2.^{10, 13} Se distribuye en forma amplia en el organismo, pero penetra en forma pobre al LCR con meninge no inflamada. Las concentraciones de sulbactam en LCR aumentan cuando la meninge está inflamada. El fármaco se excreta sin modificaciones a través de la orina. La vida media del sulbactam es aproximadamente una hora. En general, ampicilina/sulbactam es bien tolerada, siendo sus efectos adversos más frecuentes diarrea y dolor en el sitio de infusión. Dado que sulbactam tiene actividad in vitro contra *Acinetobacter sp.*, se ha utilizado en el manejo de infecciones por *A. baumannii* multirresistente.¹⁴

Tetraciclinas

Las tetraciclinas también se han evaluado para el tratamiento de *A. baumannii* multirresistente.¹³

La tigeciclina, en rigor una gliciliciclina, ha mostrado una estupenda actividad *in vitro* frente a *A. baumannii*.¹⁴

En 155 cepas de distintas colecciones internacionales de seguimiento de resistencia, tigeciclina fue activa en 98.7% (CIM > 2 µg/ml). En cepas clínicas de *A. baumannii* multirresistente, de las cuales 72% eran resistentes a imipenem (ABPR), todas fueron susceptibles a tigeciclina (CIM > 16 µg/ml, según los puntos de corte internacionales para minociclina); sin embargo, en el estudio de curvas de muerte en el tiempo la tigeciclina mostró ser sólo bacteriostática. El uso de tetraciclinas y sus derivados para neumonías asociadas a ventilador u otras infecciones por *A. baumannii* requiere mayor información para definir un rol definitivo en clínica.¹⁵

b) Sinergia y terapia combinada

Se ha demostrado en estudios experimentales que las combinaciones de rifampicina con imipenem, tobramicina o colistina, tienen mayores tasas de curación. Otros estudios concluyen que el antibiótico más efectivo frente a las cepas de *A. baumannii* resistentes a imipenem fue cefepima. Así mismo se ha observado que el aminoglucósido con mayor porcentaje de sensibilidad fue amikacina, seguido de tobramicina y gentamicina.¹⁰

Según Garnacho en primer lugar, deberíamos determinar la CIM para imipenem. Si la CIM está en niveles de resistencia pero no es muy elevada (16 ó 32 µg/ml), es muy posible que según los datos de modelos experimentales, la infección se erradique con dosis elevadas de imipenem. Si por el contrario la CIM es muy elevada (216 ó 532 µg/ml), se pueden intentar tratamientos sinérgicos combinando como imipenem más colistín, imipenem más rifampicina, colistín más rifampicina e incluso los tres antibacterianos.¹⁵

Hay que mencionar, que en un modelo *in vitro* se ha demostrado un efecto sinérgico de la combinación de estos tres antimicrobianos sobre cepas de *A. baumannii* multirresistente. Se especula que un posible mecanismo de esta sinergia es la permeabilización de la membrana externa por acción de colistín, lo que permitiría la penetración y actuación de los otros dos antimicrobianos. Esto sería válido si el mecanismo de resistencia a imipenem es por alteraciones de las porinas y no por β-lactamasas.¹⁴

Estudios recientes han demostrado sinergia en la sensibilidad in vitro al combinar inhibidores de betalactamasa como sulbactam y tazobactam a antibióticos como meropenem y colistina. Tal es el caso del estudio realizado por Mohammed-Ali y cols, en donde notaron un efecto sinérgico al combinar sulbactam/meropenem y sulbactam/colistina en 40 y 44% respectivamente, así como un efecto menor de la combinación de tazobactam/meropenem y tazobactam/colistina del 35.2% para ambos casos. ¹⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe un aumento en la incidencia de infecciones nosocomiales por bacterias multirresistentes, específicamente por Gram-negativas. Estos microorganismos generalmente están implicados en infecciones graves, por lo que actualmente suponen un gran problema de salud.

Las infecciones que producen, tienen un peor pronóstico debido a la resistencia antimicrobiana, haciendo difícil su tratamiento, con altas tasas de mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

En la unidad de terapia intensiva del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, *A. baumannii* es responsable de un número importante de infecciones nosocomiales en los pacientes, además de producir un incremento significativo en la mortalidad.

El conocimiento del perfil de resistencia antimicrobiana y el principal mecanismo responsable de la resistencia en *A. baumannii*, sería de utilidad para definir el tratamiento antimicrobiano empírico más adecuado en las infecciones causadas por esta bacteria en los pacientes pediátricos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil de sensibilidad antimicrobiana y el principal mecanismo de resistencia de *A. baumannii*, causante de infecciones asociadas a la atención en salud en Pediatría del Hospital General de México?

HIPÓTESIS

Si se detecta el perfil de sensibilidad antimicrobiana y el principal mecanismo de resistencia de *A. baumannii*, causante de infección nosocomial en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México, entonces serán aislamientos multirresistentes por producción de metalo- β -lactamasas y diseminación de clonas nosocomiales.

OBJETIVOS GENERALES

- Determinar los perfiles de sensibilidad antimicrobiana de *A. baumannii*.
- Determinar si las cepas son productoras de metalo- β -lactamasas.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, analítico, prospectivo, prolectivo y transversal.

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

- Obtenido por conveniencia
- Censo de los aislamientos de *A. baumannii* obtenidos de hemocultivos, cultivos de secreción bronquial, urocultivos, cultivos de líquidos de herida y cultivos de secreción otica asociados a infección secundaria a la atención en salud en pacientes pediátricos, del 1 de Enero al 30 de Junio de 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Cultivos positivos para *A. baumannii* (Sangre, LCR, secreción bronquial, urocultivo, secreción otica y liquido de secreción de herida), de pacientes con datos compatibles con infección asociada a la atención en salud (NOM-045, RHOVE).
- Cultivos de pacientes hospitalizados en la Unidad de Pediatría del HGM.
- Pacientes con más de 72 hrs de estancia hospitalaria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cultivos positivos para *A. baumannii* de pacientes de otras áreas.
- Cultivos positivos de pacientes clínicamente asintomáticos o que correspondan con colonización.
- Cultivos positivos para otras bacterias.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Cultivos contaminados con otras bacterias.
- Muestras perdidas.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente: Nuestra variable independiente será los cultivos positivos para *A. baumannii*.

Variable dependiente: Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia

VARIABLE	DETERMINACIÓN	TIPO	ANALISIS ESTADISTICO
Susceptibilidad Antimicrobiana	Sistema Vitek 2 y Vitek XL Laboratorio de Microbiología HGM	Nominal (Dicotómica)	χ^2
Mecanismo de Resistencia	Producción de metalo- β -lactamasa (E-Test y PCR)	Nominal (Dicotómica)	χ^2

METODOLOGÍA DE LAS CEPAS AISLADAS

a) Selección de la muestra

La colección de las cepas se realizara a través del laboratorio de Microbiología Clínica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, que correspondan con los criterios de inclusión, provenientes del servicio de Pediatría 505. Se colectaran las muestras positivas consecutivas del 1ro de Enero al 30 de Junio de 2016. De cada caso se llenara un cuestionario sobre: genero, fuente de aislamiento, servicio hospitalario dentro de la unidad de Pediatría, diagnóstico del paciente, antibióticos previos al aislamiento y fecha de aislamiento.

b) Identificación primaria

La identificación primaria y el análisis de susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos, se realizaran en el Laboratorio de Microbiología Clínica del Hospital General de México, mediante métodos automatizados estandarizados (Sistema Vitek 2 y Vitek XL) y un panel de antibióticos definido. Este Laboratorio forma parte de la Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Bacteriana de México y cuenta con control de calidad interno y externo certificado.

c) Identificación bioquímica y molecular

Las cepas colectadas se enviaran a través de una red interna al laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología Clínicas de la Unidad en Investigación en Medicina Experimental de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, en donde se llevara a cabo este trabajo de tesis. Las cepas serán re-identificadas por el sistema comercial API 20 NE.

La identificación de los aislamientos de *A. baumannii* se realizará mediante la amplificación del gen *bla_{OXA-51}* por PCR utilizando los iniciadores Fw: 5'-ATGAACATTMAARCRCCTCTTACTTA - 3' y Rv: 5' CTATAAAATACCTAATTMTTCTAA - 3. La mezcla de reacción tendrá 1µM de cada uno de los iniciadores, 1X de Master Mix Green (GoTaqR Promega) y aproximadamente 250 ng del template de DNA. El producto de amplificación esperado tendrá una talla molecular de 825 pb. La desnaturalización inicial será de 95°C por 1 min, 30 ciclos a 95° C por 1 min, el alineamiento será de 50°

C por 1 min, la extensión de 72° C por 1 min. La extensión final será 72° por 15 min. Los productos amplificados serán resueltos por electroforesis en un gel de agarosa al 1% en regulador TBE 1X, corridos a 90 V posteriormente será teñido con bromuro de etidio al 1 % durante 1 min.

d) Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

Se analizarán 13 antimicrobianos establecidos en el CLSI 2013 para *A. baumannii* mediante microdilución con el sistema SENSITITRE II, que incluirá: amikacina (AMK), cepamina (FEP), cefotaxima (CTX), ceftazidima (CAZ), Ciprofloxacino (CIP), Gentamicina (GEN), Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), trobramicina (TOB), trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), levofloxacino (LVX), ofloxacino (OFX) y ceftriaxona (CRO).

e) Detección fenotípica de la producción de MBL_s

A todas las cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos (MEM y/o IPM) se les determinará el fenotipo de producción de MBL_s, mediante la prueba de E-Test.

f) Prueba de E-Test para determinar el tipo de MBL_s

Las cepas resistentes a IPM o MEM se sembrarán en gelosa MacConkey a 37°C 24 hrs, se tomarán 2-3 colonias para ajustar la densidad bacteriana a 0.5 del nefelómetro de Mac Farland en solución salina estéril, para luego sembrar en forma masiva en medio Müller-Hinton. Después se colocará la tira E-Test-IPM que tiene un gradiente de la concentración del antibiótico de 4-256 µg/mL de IPM (IP) en un extremo y del otro extremo la misma concentración del antibiótico más EDTA (IPI), como quelante de los iones zinc en una concentración de 1-64 µg/mL. Como control positivo se usará *P. aeruginosa* productora de IMP-15 y como control negativo *P. aeruginosa* ATCC 27853. El fundamento de E-Test consiste en quelar al zinc de la MBL mediante la EDTA adicionado en el extremo marcado como "IPI", mientras que del extremo marcado como "IP" solo contiene IPM y este sirve para conocer la CIM basal IMP. Un cociente entre IP/IPI, mayor o igual a 8 se interpretará como producción de MBL_s, como se muestra en la siguiente figura.

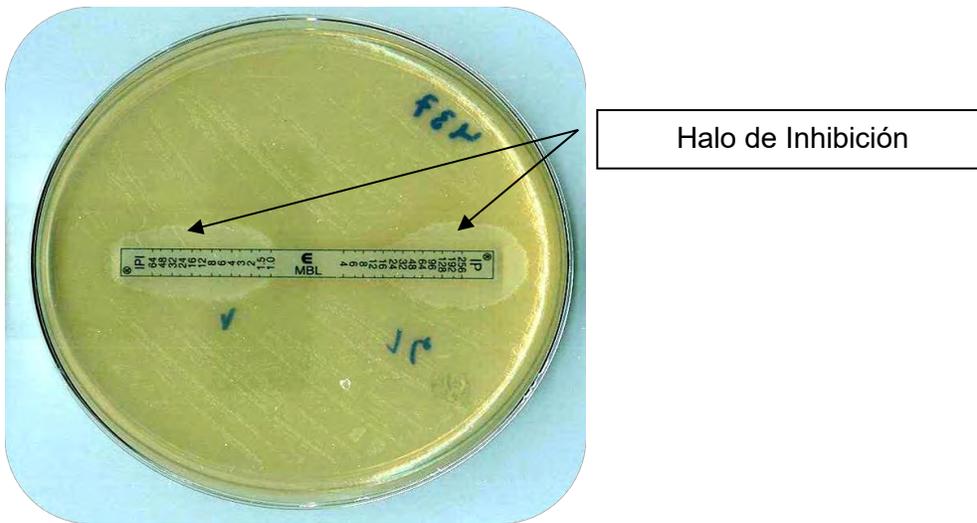
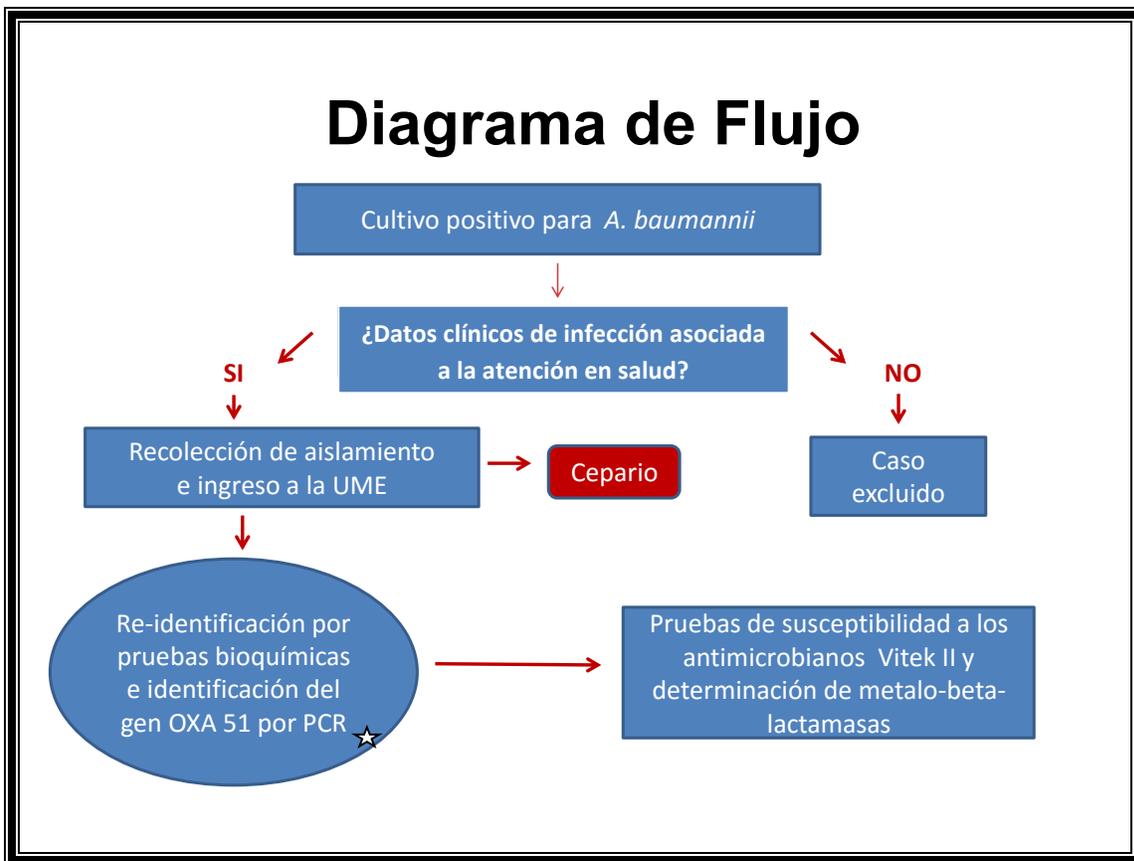


DIAGRAMA DE FLUJO



RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre Enero y Junio del 2016, se encontraron 8 aislamientos de *A. Baumannii*, de 7 pacientes diferentes (4 hombres 57% y 3 mujeres 43%), con rangos de edad de 9 meses a 17 años, 5 de los casos fueron pacientes hospitalizados en el área de terapia intensiva pediátrica, 2 en el área de cirugía pediátrica y 1 en hematooncología. Las muestras recolectadas con *A. Baumannii* fueron las siguientes: 2 aislamientos de secreción bronquial, 3 de hemocultivo, 1 de secreción de herida sacra, 1 secreción ótica y 1 de líquido cefalorraquídeo. Fallecieron en total 3 pacientes.

Durante la realización del estudio se reportó un brote por *A. Baumannii* en el área de terapia intensiva pediátrica en enero del presente año, con un total de 4 casos simultáneos. Posteriormente en toda la unidad de pediatría se reportaron 3 casos en el mes de marzo, 1 en abril y 1 en junio.

De las muestras procesadas para susceptibilidad a esquema antimicrobiano el 75% de las muestras resultó ser resistente a carbapenemicos como imipenem y meropenem, con únicamente 2 muestras sensibles a éstos. Así mismo se encontró resistencia similar a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación hasta en el 75% de los casos y aminoglicosidos como la gentamicina. En el caso de quinolonas como moxifloxacino se encontró resistencia en el 50% de los casos e inhibidores de b lactamasa como sulbactam resistencia en el 62.5%. El único fármaco que continua mostrando sensibilidad en el 100% de los casos fue la colistina. A continuación se muestra una tabla con los principales grupos de antimicrobianos analizados en el presente trabajo:

TABLA 1. AISLAMIENTOS PARA ACINETOBACTER BAUMANNII ENERO-JUNIO 2016, HGM UNIDAD PEDIATRIA. SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA

Familia de Antibióticos	Antibiótico	Resistencia		Susceptible	
		Núm.	%	Núm.	%
Aminoglucósidos	Gentamicina	6	75%	2	25.00%
	Tobramicina	5	62.50%	3	37.50%
Cefalosporinas	Ceftriaxona	6	75%	2	25%
	Ceftazidima	6	75%	2	25.00%
	Cefepime	6	75%	2	25%
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	6	75%	2	25.00%
	Levofloxacino	5	62.5%	3	37.50%
	Moxifloxacino	2	25%	4	50%
Inhibidores de Ac fólico	TMP/SMX	8	100%	0	0%
Carbapenémicos	Imipenem	6	75%	2	25.00%
	Meropenem	6	75%	2	25%
Inhibidores de B lactamase	Sulbactam	5	62.5%	3	37.5%
Polimixinas	Colistina	0	0%	8	100.00%

Dentro de los fenotipos de resistencia el principal encontrado en este estudio fue la producción de metalobeta lactamasas en el 87.5% de los casos lo cual les confiere resistencia contra carbapenemicos, en 62.5% de las muestras beta lactamasas de amplio espectro en el 62.5% y en solo el 25% cefalosporinas asociada a *Acinetobacter Baumannii*. Únicamente 1 de las muestras carecia de expresión de los tres mecanismos de resistencia y sensibilidad a diversos grupos antimicrobianos. A continuación se anexa la tabla 2:

TABLA 2. AISLAMIENTOS PARA ACINETOBACTER BAUMANNII ENERO-JUNIO 2016, HGM UNIDAD PEDIATRIA. MECANISMOS DE RESISTENCIA

Aislamiento (n=8)	FENOTIPO			FENOTIPOS PRESENTES	PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD VITEK-2 (CIM µg/mL)					
	BLEE	AmpC	MBL		CAZ		MEM		IPM	
007/16HGM Aba	Negativo	Negativo	Negativo	Ninguno	4	S	≤0.25	S	≤0.25	S
012/16HGM Aba	Positivo	Negativo	Positivo	BLEE, MBL	≥64	R	≥16	R	≥16	R
014/16HGM Aba	Positivo	Negativo	Positivo	BLEE, MBL	≥64	R	≥16	R	≥16	R
023/16HGM Aba	Positivo	Negativo	Positivo	BLEE, MBL	≥64	R	≥16	R	≥16	R
025/16HGM Aba	Positivo	Negativo	Positivo	BLEE, MBL	≥64	R	≥16	R	≥16	R
030/16HGM Aba	Negativo	Positivo	Positivo	Amp C, MBL	≥64	R	≥16	R	≥16	R
031/16HGM Aba	Negativo	Positivo	Positivo	Amp C, MBL	≥64	R	≥16	R	≥16	R
033/16HGM Aba	Positivo	Negativo	Positivo	BLEE, MBL	NA	S	≤0.25	S	NA	S

CONCLUSIONES

Con la realización del presente estudio se analizaron un total de 8 aislamientos para *Acinetobacter Baumannii*, de los cuales 6 resultaron ser multidrogoresistentes. Encontramos que el principal mecanismo de resistencia en el presente trabajo fue la producción de metalobetalactamasas en un 87.5% de los casos. Llama la atención un aislamiento en particular de líquido cefalorraquídeo que reporta ser metalobeta lactamasa positivo y beta lactamasa de espectro amplio positivo, sin embargo su antibiograma se reporta sensible a diversos grupos antimicrobianos incluidos cefalosporinas de 3ra y 4ta generación así como carbapenimicos. Dicha sepa deberá ser estudiada más a detalle.

Aunado a lo anterior el 62.5% de las muestras se reportaron positivas para la producción de betalactamasas de amplio espectro y solo un 25% se reportó AmpC positivo. De esta forma, se deberá considerar el esquema antimicrobiano inicial ante sospecha de infección por este germen ya que los fármacos comúnmente utilizados han adquirido una tasa de resistencia elevado cuando se usan como monoterapia. Dejando como única alternativa el uso de fármacos como la colistina que al momento no se han reportado casos de resistencia en nuestro país. De igual forma se deberán realizar estudios para determinar si la combinación de meropenem/sulbactam o colistina/sulbactam aumentan la sensibilidad antimicrobiana para considerarse primera línea de tratamiento ante la sospecha de infección por *A. Baumannii*.

BIBLIOGRAFIA

1. Hernandez Torres, Et al. *Acinetobacter baumannii* multiresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Revista Española Quimioter 2010; 23 (1) P 12-19.
2. Alexis Diomedi P. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan- resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. Revista Chilena de Infectología, 22 (4), Julio 2005, P: 298-320.
3. Sepideh Kamalbeik, Et al. Multidrug- resistant *Acinetobacter baumannii* infection in intensive care unit patients in a hospital with building construction: is there an association?. Korean Society of Anesthesiologists, April 2014. P 295-299.
4. Maia De Luca, Et al, Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in children. BMJ Case Reports 2011, P 1-5.
5. David Lnadman, Et al, Citywide Clonal outbreak of Multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY. American Medical Association. July 8, 2002, P151
6. Fatemeh Fallah, Et al. Research Article Prevalence of bla NDM, bla PER, bla VEB, bla IMP, and bla VIM, genes among *Acinetobacter baumannii* Isolated from two Hospitals of Tehran, Iran. Hindawi Publishing Corporation Scientifica, Vol 2014, P 1-6
7. Alicia HernandezTorres, Et al, Colonización/Infección por *Acinetobacter baumannii* multiresistente y resistente a carbapenémicos: epidemiología y factores predictivos de infección. Rev Medicina Crítica, Elsevier, 13/09/2014. P 389-396.
8. Morfin-Otero R. Et al, *Acinetobacter baumannii* infections in a tertiary care hospital in Mexico over the past 13 years. Chemotherapy. 2013;59(1):57-65
9. Warunee Punpanich, Et al, Risk factors for carbapenem non- susceptibility and mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia in children. International Journal Of Infectious Diseases. 2012 P 811-815

10. L. Poirel, Et al, Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006. (12). P 826- 836
11. Pierre Edouard Fournier, Et al, Comparative Genomics of Multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genetics*, January 2006 Vol 2, P. 0062-0072
12. Lisa L. Maragakis, Et al, *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46 P 1254-1263
13. Anton Y. Peleg, Et al, *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, REv 2008, 21 (3)
14. Federico Pérez, Et al. Global Challenge Of Multi-drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *American Society for Microbiologist* Oct. 2007. DOI: 10.1128/aac.01464. P 3471-3484
15. Celia R Goncalves, Et al, Biotyping, serotyping and ribotyping as epidemiological tools in the evaluation of *Acinetobacter baumannii* Dissemination in Hospital Units, Sorocaba, Sao Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. S Paulo* 42 (5) 2000. P 277-282
16. Mohammed-Ali Mari et Al. A prospective evaluation of synergistic effect of sulbactam and tazobactam combination with meropenem or colistin against multidrug resistant *Acinetobacter Baumannii*. *Bosn J Basic Med Sci*, 2015 Oct 14 (4): 24-9