



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

Posgrado de Especialización en Infectología

TÍTULO:

CARACTERIZACION CLÍNICA, EPIDEMIOLOGICA Y FENOTÍPICA DE CEPAS AISLADAS DE ACINETOBACTER BAUMANNI EN PACIENTES CON INFECCION NOSOCOMIAL ADMITIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA” DE CMN SIGLO XXI.

Tesis que presenta:
Para obtener el diploma
en la especialidad en
Infectología

Presenta:

Dra. America Serrano González

Tutor:

Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil
Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Sur de la Ciudad de México
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



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.

Doctora.
Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Doctora.
Suria Elizabeth Loza Jalil
Profesor Titulas de curso de Infectología

Doctora
Suria Elizabeth Loza Jalil
Asesor clínico
Médico Adscrito al Servicio de Infectología

Datos de Alumno:	Datos de Alumno:
Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre: No. Telefono: Universidad: Facultad: Carrera No cuenta:	Serrano Gonzalez America 6641201885 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Curso de Especialización en Infectología 518712844
Datos de Asesor:	Datos de Asesor
Apellido Paterno: Apellido Materno: Nombre:	Loza Jalil Suria Elizabeth
Datos de Tesis:	Datos de Tesis
Titulo No de Paginas Año: Número de Registro:	Caracterización clínica, epidemiológica y fenotípica de cepas aisladas de <i>Acinetobacter baumannii</i> en pacientes con infección nosocomial admitidos en el hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepulveda” de CMN Siglo XXI. 50 2020 R-2019-3601-183

Índice	Página
Resumen	5
Marco de referencia	7
Planteamiento del problema	15
Objetivos	
● Objetivo General	15
● Objetivo Especifico	16
Justificación	16
Operacionalización de variables	
● Variables dependientes	17
● Variables independientes	18
Metodología	
● Tipo de estudio	19
● Población y muestra	19
● Criterios de inclusión	19
● Criterios de exclusión	19
● Criterios de eliminación	19
● Procedimiento	19
● Análisis estadístico	20
Aspectos éticos	20
Aspectos administrativos	21
Cronograma	22
Resultados	24
Discusión	39
Conclusión.	40
Bibliografía	42
Anexos	49

Resumen

Antecedentes. El número de infecciones causadas por microorganismos de complejo *Acinetobacter baumannii* complex ha aumentado en los últimos años. Se considera de las primeras causas de infecciones intrahospitalarias. Una de las principales razones para el aumento de interés actual de *A. baumannii* es su notable capacidad para adquirir genes de resistencia rápida, llevando al surgimiento de cepas multi-resistentes. El conocimiento de la epidemiología clínica de *Acinetobacter baumannii* es de fundamental importancia para que medidas de prevención y control de infecciones hospitalarias sean implementadas y actualizadas adecuadamente, así como las estrategias de tratamiento con antimicrobianos contribuyendo a la reducción de casos y morbimortalidad de los pacientes.

Metodología. Realizamos un estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo. La recolección de datos se realizó mediante el análisis de los resultados de pruebas de cultivos múltiples de laboratorio de microbiología y el expediente clínico para determinar epidemiología clínica y desenlace de pacientes con infección clínica documentada, en el periodo del 2017 al 2018. Los resultados (muerte, remisión o recaída) serán comparadas de acuerdo a la terapia antimicrobiana empleada, usando prueba de chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. La correlación entre el resultado y el tipo de tratamiento antimicrobianos empleado, serán procesadas mediante un análisis de correlación de Spearman. Para el análisis de supervivencia se utilizará tablas de Kaplan y Meyer.

Resultados. Se evaluaron un total de 719 muestras biológicas de diversas fuentes de infección, obtenidas en el periodo de 01 de enero de 2017 a 01 de marzo de 2018. El 52.2 % (N=375) fueron hombres y el 47.8% (N=344) fueron mujeres.

El sitio de infección más frecuente con aislamiento de A.baumannii fue el pulmonar con 43.8% (N=315) de los casos documentados, el segundo sitio de infección más frecuente, fueron las infecciones de herida quirúrgica con 13.6% (N=98) de los casos y el tercer lugar las infecciones sistémicas con manifestaciones clínicas de bacteriemia con el 13.1% (N=94). La sensibilidad a carbapenémicos fue evaluada, en el caso de Imipenem/Cilastatina, fue evaluado en 285 muestras, de las cuales 254 se reportaron con resistencia y con el Meropenem en las que de 482 muestras registradas, 452 (93.77%) se reportaron con resistencia. Respecto a Colistina, de 374 muestras con aislamiento de A. baumannii el 98.6% (N=369) mostro sensibilidad a Colistina.

Conclusión. Las infecciones por A. baumannii es más frecuente en los servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, aislándose en mayor frecuencia a nivel pulmonar. En nuestro hospital y sobre todo en áreas de gran impacto como la UCIA, los servicios de neurocirugía, medicina interna, Gastrocirugía y nefrología, podemos sugerir un protocolo de tratamiento temprano combinado de Colistina y/o tigeciclina más carbapenémico.

Palabras clave: Acinetobacter baumannii, neumonía, bacteremia, cultivos, resistencia antimicrobiana, carbapenémicos.

MARCO DE REFERENCIA.

Historia de *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii fue aislado por primera vez del suelo, por el bacteriólogo danés Beijerinck en 1911 y fue descrito como *Micrococcus calcoaceticus* (1). En los siguientes 50 años, la misma bacteria fue aislada en numerosas ocasiones y reportada con diferentes nombres. Cuatro décadas después, Brisou y Prevot propusieron incluirlo al género *Achromobacter*, basado en su incapacidad para moverse y ser no pigmentado (2). En 1968 Baumann y Cols ubicaron a estos aislados en el género *Acinetobacter*, el cual fue aceptado por el comité de taxonomía de Moraxella y Bacteria Aliada 4 años después (3). Actualmente está clasificada taxonómicamente como γ -proteobacteria, de familia Moraxellaceae y orden Pseudomonadales (4).

Caracterización microbiológica de *Acinetobacter Baumannii*.

Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex es un complejo que engloba 4 diferentes bacterias *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis* y *A. calcoaceticus*. Los 3 primeros son los implicados en infecciones (5). Este complejo aparece como cocobacilo gram negativo. Nutricionalmente es aerobio, no fermentador. Es un organismo no móvil, que no produce oxidada, ureasa, citrato e indol, sin embargo es productor de la enzima catalasa. *A. baumannii* es la única de este género que puede crecer a 44 grados (6).

Aislados de *Acinetobacter* sp en humanos, crecen bien en medios sólidos de uso habitual en laboratorio de microbiología, como agar sangre, a una temperatura de incubación de 37 grados. Estos microorganismos forman colonias mucosas lisas, a veces mucoides, blanco grisáceo de diámetro 1.5 a 3 mm, después de 24 horas de incubación a 37 grados (7).

Identificación de *Acinetobacter Baumannii*.

Debido a la similitud de especies de *Acinetobacter*, es difícil distinguir taxonómicamente las diferentes especies de *Acinetobacter* utilizando métodos fenotípicos. Sin embargo la identificación a nivel de especie en la práctica clínica es de vital importancia por la diferencia en la susceptibilidad antimicrobiana y la frecuencia de brotes epidemiológicos hospitalarios (8). Se han desarrollado múltiples métodos genómicos, como secuencia repetitiva palindrómica extragénica basada en reacción en cadena de polimerasa (rep-PCR), electroforesis en campo de gel pulsada (PFGE), detección por espectrometría de masas (MALDI-TOF), así como métodos bioquímicos como (VITEK) (9), sin embargo en este último método es detectada con *A. baumannii* complex.

Habitad natural de *Acinetobacter baumannii*.

Acinetobacter sp es un microorganismo ubicuo que se encuentra en ambientes húmedos como sitios lodosos, plantas de tratamiento de agua, granjas de peces, aguas de desperdicio, incluso en agua salada. Estos reservorios ambientales albergan cepas con mecanismos de resistencia antibiótica, incluida carbapenemasas y beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) (10), lo cual puede contribuir en la cambios en el perfil de resistencia de cepas clínicamente relevantes.

Transmisión de *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter sp ha sido aislado de varias áreas de cuerpo de individuos sanos, incluyendo nariz, oído, garganta, frente, tráquea, conjuntiva, vagina y periné, axila, ingle y manos, sin embargo la cepas aisladas habitualmente son *Acinetobacter* no *baumannii* (11).

En ambiente hospitalario, se encuentra en camas, cortinas, paredes, techos, aparatos y equipo médico, además de pertenencias de personal médico, en grifos de lavabos, teléfonos, manijas de puertas, dispensadores de desinfectantes de manos incluso en computadoras. Tiene la capacidad para sobrevivir por tiempo prolongado en objetos inanimados. Los factores que son responsables por la persistencia en el ambiente hospitalario es la resistencia a antimicrobianos y desinfectantes además de su habilidad para sobrevivir a desecantes (12).

A. baumannii es primordialmente un patógeno oportunista, sin embargo para presentar enfermedad clínica debe de haber alteraciones de las defensas anatómicas e inmunológicas del huésped además de exposición a antibióticos de amplio espectro.

Epidemiología de *Acinetobacter Baumannii*

En el reporte de vigilancia de U.S National Healthcare Safety Network (por sus siglas en inglés NHSN) del 2016 encontró a *Acinetobacter* sp como el patógeno con resistencia antimicrobiana, más frecuentemente asociado a infecciones relacionados con cuidados de la salud (13). En Asia y algunos países de Latino América, *Acinetobacter baumannii* es una de los tres agentes más frecuentes de bacteremia y neumonía nosocomial (14). Se estiman 45 000 casos (rango de 41,400 a 83,000) de infecciones por *Acinetobacter* en Estados Unidos por año y un millón (rango 600,000 a 1,400,000) de casos globalmente (15). Dentro las especies de *Acinetobacter*, *A. Baumannii* es el miembro más importante, asociado a infecciones adquiridas en hospital a nivel mundial (16); presentándose principalmente en enfermos críticos de unidades de cuidados es intensivos (UCI) (17), representando el 20% de infecciones en UCI a nivel mundial (18). Se ha observado un incremento gradual en la frecuencia de infecciones por *A. Baumannii* adquiridas en la comunidad (9). En el reporte de

resistencias antimicrobianas amenazantes, del centro de control y prevención de enfermedades en 2013, identifico a *Acinetobacter* multidrogo-resistente como una preocupación, causante de 7000 infecciones y 500 muertes en Estados Unidos cada año (19). Un estudio mexicano de 47 centros en 20 estados se reportó *Acinetobacter* sp para cefepime, ciprofloxacino, meropenem y piperacilina tazobactam son mayor a 50. Dentro de la clasificación de multidrogo-resistente (MDR) y extensamente drogo- resistente (XDR) *A. baumannii* presento la tasa más alta (53%) y 43.2% respectivamente, de estos últimos 38.8 XDR y 38.8% pandrogo-resistente (PDR) (20).

Relevancia clínica de *A. baumannii*

En 2010 el centro para el control y prevención de enfermedades de Estados Unidos reporto que *A. baumannii* ocupo el segundo lugar en incidencia de infecciones en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por encima de patógenos *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*; siendo específicamente en el caso de bacteremias y neumonías el primer agente causal (21).

En el ambiente hospitalario, confiere una tasa de mortalidad de 26% la cual se eleva hasta 43% en UCI (22). *A. baumannii* es el principal agente de neumonía asociada a ventilación, la cual representa 15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital, con la mayor tasa de mortalidad y morbilidad esencialmente en UCI (23).

A. baumannii se ha visto implicado en infecciones de torrente sanguíneo en 10-15% como causante secundarios a procedimientos invasivos (catéteres respiratorios o vasculares) (24).

En pacientes de neurocirugía, *A. baumannii* se ha vuelto una amenaza importante, se ha reportado en estudios, como responsable por 4 % de todas la meningitis e infecciones

relacionado a derivaciones, con un tasa de mortalidad de 70% (25) y 2.1% de infecciones de heridas adquiridas en UCI. No es un agente usual en infecciones de tracto urinario, sin embargo puede causar infección en adultos mayores en malas condiciones y paciente con uso prolongado de catéteres urinarios en UCI, en donde contribuye con el 1.6% de total de infecciones de tracto urinario (26).

Los factores predisponentes más importantes para la adquisición de *A. baumannii* incluyen estancia hospitalaria prolongada, ventilación mecánica, edad avanzada, inmunosupresión, uso previo de antimicrobianos de amplio espectro, sepsis previa, estancia en UCI y alimentación parenteral (27).

Factores de virulencia

Atravesar de análisis genómico y fenotípico han identificado varios factores de virulencia responsables de la patogenicidad de *A. baumannii* (28).

La invasión de *A. baumannii* microorganismo requiere la adhesión a la célula para dar origen a la infección, la capacidad de anclarse a células de *A. baumannii* es baja comparada con otras bacterias, a lo que se debe su baja virulencia; sin embargo su característica hidrofóbica le confiere la capacidad de adherirse a materiales externos como el plástico de dispositivos intravasculares (27).

La proteína A de la membrana externa (OmpA), se asocia a mejor adhesión a células epiteliales principalmente de trato respiratorio, además de inducir la expresión de moléculas proapopticas de citocromo C, resultando en muerte celular. Se ha encontrado que OmpA ayuda a *A. baumannii* a evadir la vía alterna de complemento, permitiendo a la bacteria evadir la muerte mediada por ese tipo de respuesta inmune (20,30).

Cuenta con vesículas en la membrana externa que contienen diferentes proteínas (proteasas, fosfolipasas, dismutasa superóxida y catalasa) las cuales le confieren mayor virulencias, al ser secretadas en el sitio de infección acelerando la respuesta inmune innata local ocasionando daño tisular, además de favorecer la formación de biofilm en superficies abióticas (31).

Los lipopolisacáridos de la cápsula de *A. baumannii* se comportan como agente quimiotácticos reclutando células inflamatorias, obligándolas a liberar su material citotóxico (32). La percepción de cuórum es otra habilidad que posee, por medio de cual se comunica con bacterias vecinas para responder en forma grupal a los cambios ambientales (33).

Dentro de otros factores de virulencia que posee son sideróforos los cuales tienen la capacidad de almacenar hierro de reservas para grupos hemo, elemento importante en el metabolismo bacteriano (34).

Mecanismos de Resistencia

La degradación mediante enzimas (beta lactamasas), manipulación genética así como bombas flujo, son las diferentes estrategias adoptadas por *Acinetobacter baumannii* para escapar de la destrucción de los antibióticos (35).

Mecanismo de resistencia: Enzimática.

Dentro de las beta lactamasas, ampC (cefalosporinasa) es la más predominante en *A. baumannii*. Esta se codifica en el gen bla y confiere resistencia a penicilinas y cefalosporinas de espectro estrecho y extendido. Otras beta- lactamasas presentes en *A. Baumannii* son las clase A (PER-1, VEB-1, CTX-M, TEM, SHV), clase B (MBLs: IMP, SIM, VIM) y clase D (OXA)(36).

La presencia de enzimas modificadoras de grupo amino o hidroxil (adenilasas, acetilasas, metiltransferasas y fosfotransferasas) confiere a *A. baumannii* resistencia a aminoglucósidos (37).

Mecanismo de resistencia: Bombas de flujo.

La presencia de bombas de flujo confiere resistencias a múltiples clases de antibióticos, de las seis familias de bombas, la bomba de flujo AdeABC perteneciente a la familia RND (resistance-nodulation-cell division) ha sido la mejor caracterizada en *A. baumannii*, mediando resistencia a cloranfenicol, eritromicina, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Además, de que su sobreexpresión confiere resistencia a carbapenémicos (38).

Mecanismos de resistencia: Alteraciones en permeabilidad.

Reducción en la entrada de fármacos a través de proteínas de membrana externa (OMPs) o porinas, confieren resistencia a beta-lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas (39, 40, 41).

Mecanismo de Resistencia: modificación de sitio diana.

Dentro de las modificaciones en el sitio diana que le confieren resistencia a *Acinetobacter baumannii*, se encuentra modificación de las proteínas de unión a penicilinas, alteraciones en proteína ribosomal blanco, lo que genera resistencia a beta-lactámico y aminoglucósidos (39,42). Además se han descrito mutaciones genéticas que provocan cambios en DNA girasa y topoisomerasa IV, o pérdida de lipopolisacaridos de la membrana externa de *Acinetobacter baumannii*, provocando resistencia a fluoroquinolonas y polimixinas respectivamente (43, 44).

Tratamiento

Carbapenemicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cefalosporinas de amplio espectro, y combinaciones de inhibidores de beta-lactamasa y antibióticos son actualmente los utilizados, cuando se ha demostrado susceptibilidad al fármaco, sin embargo las concentraciones mínimas inhibitorias se han incrementado sustancialmente (45).

Los carbapenemicos han sido la piedra angular de terapia antimicrobiana contra *Acinetobacter baumannii*. Actualmente de 8-26% de aislados son susceptibles a imipenem dependiendo de región del mundo (46). En Latinoamérica se han reportado 40% cepas resistentes (47).

Las polimixinas son fármacos con una región catiónica cargada positivamente que se une a porción hidrofílica cargada negativamente de lipopolisacáridos, provocando pérdida de la integridad de la membrana celular y así su muerte. Este fármaco previamente en desuso por su alta toxicidad, forma parte de la última opción terapéutica actual en *Acinetobacter* resistente a carbapenemicos, sin embargo se ha incrementado la tasa de resistencia a nivel mundial (48), reportándose las tasas más altas en India (53%), Irán (48%), España (40.7%) y Corea (30%)(49).

Tigeciclina ha mostrado cierta efectividad en contra de *Acinetobacter baumannii*, sin embargo las pruebas de sensibilidad no están estandarizadas, por lo que la interpretación de la sensibilidad antimicrobiana ha sido controversial en varios estudios (50). La determinación de concentración mínima inhibitoria por VITEK es confiable en 94% de casos (51).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El *A. baumannii* es una bacteria que en los últimos años se ha reportado como una de las más importantes en el ámbito intrahospitalario asociada a brotes, con una tasa de resistencia elevada y con respuesta variable al tratamiento.

El conocimiento de la epidemiología hospitalaria de las muestras microbiológicas aisladas con *Acinetobacter baumannii* es de fundamental importancia para que medidas de prevención y control de las infecciones hospitalarias sean implantadas y actualizadas adecuadamente, así como las estrategias de tratamiento con antimicrobianos, contribuyendo a la reducción de episodios de infección hospitalaria con consecuente reducción de morbimortalidad y aumento de sobrevivencia de los pacientes. Por lo anterior nos formulamos la siguiente pregunta.

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y fenotípicas de las cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii* en pacientes con infección nosocomial admitidos en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

Objetivo General.

- “Determinar las características clínicas, epidemiológicas y fenotípicas de las cepas aisladas de *Acinetobacter Baumannii* en pacientes con infección nosocomial admitidos en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI.”

Objetivos Específicos.

- Determinar la frecuencia de infección nosocomial por *Acinetobacter baumannii* en este centro hospitalario.
- Identificar los sitios más frecuentes de infección por *Acinetobacter baumannii*.
- Describir el perfil de susceptibilidad de cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii*.
- Describir el perfil de resistencia y susceptibilidad de cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii* en los diferentes servicios de este centro hospitalario.

JUSTIFICACIÓN.

En las últimas tres décadas, *Acinetobacter baumannii* ha emergido como un importante agente etiológico de infecciones nosocomiales en paciente críticamente enfermos con patologías de base graves, que han sido hospitalizados por periodos prolongados y/o han estado sometidos a procedimientos invasivos con uso de antimicrobianos de amplio espectro.

La aparición de cepas de *A. baumannii* multi-drogo resistentes (MDR) y extensamente resistente (XDR) ha afectado a varios países en Europa, Asia, Latinoamérica. En Latinoamérica, el Programa de Vigilancia Antimicrobiana (SENTRY) examinó la susceptibilidad a drogas antimicrobiana en cerca de 826 aislados de *Acinetobacter* sp en siete países entre 1997 y 2001, encontrándose una disminución en la susceptibilidad a carbapenémicos durante este periodo.

Las infecciones nosocomiales causan hospitalizaciones prolongadas e incremento en costos de tratamiento con una alta morbilidad y mortalidad. *Acinetobacter* sp es considerado dentro de las etiologías más frecuentes en infecciones adquiridas intrahospitalarias, debido al uso frecuente de antimicrobianos de amplio espectro. Se han reportado una amplia gama de entidades clínicas dentro de ellas, infecciones de tracto urinario, respiratorio, sistema nervioso central y de tejidos blandos, presentando estas un fenotipo XDR y MDR, lo cual complica el tratamiento.

En el hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI existe una tasa elevada de infecciones nosocomiales, con tasa de resistencia elevada y respuesta variable a tratamiento por lo que constituye un problema importante de salud pública en nuestro centro, es por lo anterior que es de vital importancia conocer las características fenotípicas antimicrobianas, epidemiológicas, clínicas y el impacto que tienen a fin de establecer medidas de prevención y

control que busquen reducir la incidencia de esta infección a la cual nos enfrentamos hoy en día con muy limitadas estrategias terapéuticas.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variables

- **Edad.** Tiempo expresado en años que ha vivido un individuo a partir desde su nacimiento.
- **Genero.** Identidad sexual de los seres vivos que hace distinción entre mujeres y hombres.
- **Sitio de Infección nosocomial.** Área anatómica en la cual se establece el proceso infeccioso a partir de las 72 horas de hospitalización.
- **Tipo de muestra biológica.** Líquido corporal o exudado que constituye la base del análisis de laboratorio clínico.
- **Perfil de susceptibilidad.** Sensibilidad o resistencia de una bacteria a un grupo de antibióticos.

Variable	Dimensión	Tipo	Escala	Indicador	Fuente
Edad		Cuantitativa	Ordinal	Fecha de nacimiento	Expediente clínico
Genero	Hombre Mujer	Cualitativa	Nominal		Expediente clínico
	SNC				

Sitio de Infección nosocomial	Pulmonar Cardíaca Gastrointestinal Tracto urinario Tejidos blandos Óseo Herida Quirúrgica	Cualitativa	Nominal	Tipo de muestra de los cultivos positivos para <i>Acinetobacter baumannii</i>	Expediente clínico
Tipo de Muestra		Cualitativa	Nominal		Expediente clínico
Perfil de susceptibilidad		Cualitativa	Nominal		Expediente clínico

METODOLOGÍA.

Tipo de estudio. Retro prospectivo y descriptivo.

Población y muestra.

Población: Pacientes con aislado microbiológico por *Acinetobacter Baumannii* detectado por sistema automatizado VITEK, ingresados en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglos XXI.

Criterios de Inclusión:

a) Edad igual o mayor a 18 años.

- b) Pacientes con diagnóstico de infección intrahospitalaria según la definición de NOM-045-SSA2-2005
- c) Pacientes hospitalizados en HE Dr. Bernardo Sepúlveda CMN Siglo XXI con una estancia mayor a 48 horas.
- d) Pacientes con infección intrahospitalaria asociada *Acinetobacter Baumannii* confirmada microbiológicamente cuente con antibiograma reportado.
- e) Consentimiento informado debidamente llenado.

Criterios de Exclusión:

- a) Imposibilidad para revisar los registros médicos.
- b) Cultivos con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* que se sospeche colonización.
- c) Pacientes referidos desde otro hospital.
- d) Pacientes con infección intrahospitalaria con aislamiento de 2 o más microorganismos.

Procedimiento.

Se incluyeron pacientes mayores a 18 años que ingresaron al Hospital Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" CMN Siglo XXI con el diagnóstico de infección intrahospitalaria con cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii*. En el periodo de 01 Enero del 2016 a 01 Marzo del 2019, con técnica de muestreo no probabilístico.

Se analizó las características epidemiológicas de cepas aisladas de *Acinetobacter Baumannii* y se evaluó su perfil de sensibilidad antimicrobiana en las muestras biológicas. La recolección de datos será realizada a través de análisis de resultados de los exámenes de cultivos de orina, líquido cefalorraquídeo y secreciones corporales además de hemocultivos presentes en los archivos del laboratorio de microbiología en el periodo de enero de 2017 a marzo de 2019,

con estos datos se describió el perfil de sensibilidad de acuerdo a los diferentes sitios de infección y servicios del CMN Siglo XXI.

Análisis estadístico.

Las variables continuas serán expresadas en medias, modas, medianas, rangos mínimos y máximos, así como desviaciones estándar, mientras que las variables categóricas serán expresadas con números y porcentajes. El valor de P menor de 0.05 será considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizará con SPSS para Windows versión 22.0 (corporación IBM).

Aspectos éticos.

De acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 fracción II se consideró el siguiente proyecto de investigación con riesgo mínimo.

- a) El estudio cumplió con el llenado de consentimiento informado, para reclutamiento.
- b) El protocolo de investigación cumplió con las consideraciones emitida en el código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y su última revisión en la 59^a Asamblea General de Fortaleza Brasil, en octubre del 2013, y con las pautas internacionales con seres humanos. En México cumplió con lo establecido por la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

Recursos humanos.

- Investigadores responsables.
- Personal del laboratorio.

Recursos materiales.

- 1 computadora portátil modelo HP.
- 1 impresora.
- 100 hojas blancas tamaño carta.
- 5 lapiceros de color azul.

Difusión.

Se pretende difundir los resultados obtenidos mediante la elaboración de carteles en congresos de Infectología y medicina interna, así como la publicación de los resultados en revista de interés nacional, como es la Revista del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CRONOGRAMA.

	Meses 2019											
Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agoosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Revisión	X											

bibliografía												
Elaboración de objetivos	X	X	X									
Elaboración del marco teórico			X									
Definición de las variables			X									
Selección de la muestra			X									
				X	X	X	X	X				

Recolección de datos												
Plan de tabulación								X				
Análisis de datos								X				
Redacción del borrador								X	X			
Revisión del manuscrito										X		
Presentación											X	X

del informe												
----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

RESULTADOS.

Se evaluaron un total de 719 muestras biológicas de diversas fuentes de infección, obtenidas en el periodo de 01 de enero de 2017 a 01 de marzo de 2018. El 52.2 % (N=375) fueron hombres y el 47.8% (N=344) fueron mujeres.

Los cinco servicios con mayor frecuencia de aislamiento de *A. baumannii*, fueron la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos con 37.1% (N=267), Neurocirugía 14.7% (N=106), Gastrocirugía 12% (N=86), Medicina Interna 11.1% (N=80) y Nefrología 9% (N=65). El resto de los aislamientos por servicio se puede analizar en la Tabla 1.

Tabla 1.Frecuencia de aislamiento de A.baumannii distribuido por servicios.					
Servicio	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Servicio	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Admisión	18	2.5	Neurocirugía	106	14.7
Continua					
Angiología	19	2.6	Neurología	8	1.1
Cir. Colo-Rectal	11	1.5	Reumatología	4	0.6
Cirugía de Cuello	5	0.7	UCIA	267	37.1
CPR	1	0.1	Urgencias	3	0.4
Endocrinología	2	0.3	UTR	6	0.8
Gastrocirugía	86	12.0	Urología	4	0.6
Gastroenterología	9	1.3	ORL	1	0.1
Hematología	17	2.4	Maxilofacial	1	0.1
Hemodiálisis	2	0.3	Dermatología	4	0.6
Medicina Interna	80	11.1	Total	719	100.0
Nefrología	65	9.0			

El tipo de muestra en las cuales se logró el aislamiento de *A. baumannii* fue muy variable sin embargo dentro de las más frecuentes se encontraron, secreción traqueal en el 23.9%

(N=172), secreción de herida quirúrgica 13.6% (N=98), hemocultivo 13.1% (N=94), expectoración 12.4% (N=89) y urocultivo 9% (N=65). Grafica 1/ Tabla 2.

Grafica 1. Tipo de Muestras

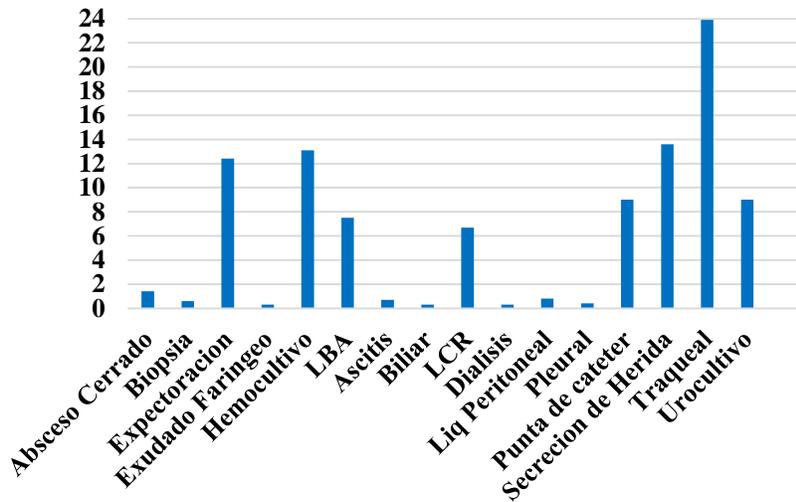


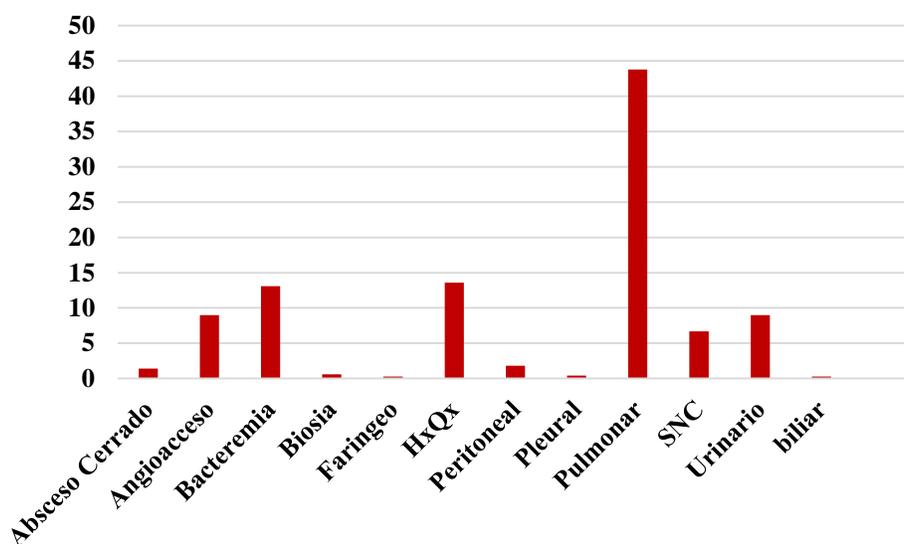
Tabla 2. Tipo de muestras con aislamiento de A. baumannii

Tipo de Muestra	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)	Tipo de Muestra	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Absceso Cerrado	10	1.4	Liquido de diálisis	2	0.3
Biopsia	4	0.6	Liquido Peritoneal	6	0.8
Expectoración	89	12.4	Pleural	3	0.4
E. Faríngeo	2	0.3	Punta de catéter	65	9.0
Hemocultivo	94	13.1	Secreción de herida	98	13.6
LBA	54	7.5	Traqueal	172	23.9

Ascitis	5	0.7	Urocultivo	65	9.0
Biliar	2	0.3	Total	719	100.0
LCR	48	6.7			

El sitio de infección más frecuente con aislamiento de *A.baumannii* fue el pulmonar con 43.8% (N=315) de los casos documentados, el segundo sitio de infección más frecuente, fueron las infecciones de herida quirúrgica con 13.6% (N=98) de los casos y el tercer lugar las infecciones sistémicas con manifestaciones clínicas de bacteriemia con el 13.1% (N=94). En contraparte los sitios con menor frecuencia de aislamiento de *A.baumannii* fueron a nivel biliar con solo 2 casos reportados (0.3%) y el pleural con solo 3 casos (0.4%).

Grafica 2. Sitio de Infección



En cuanto a la sensibilidad reportada de forma global se puede comentar que de 253 muestras a las cuales se le realizó test de sensibilidad a Piperacilina / Tazobactam, 235 (92.8%) reporto resistencia y solo en 17 casos (6.7%) se documentó sensibilidad y en un solo caso fue

resistencia intermedia. De la misma forma, la sensibilidad a carbapanemicos fue evaluada, en el caso de Imipenem/Cilastatina, fue evaluado en 285 muestras, de las cuales 254 se reportaron con resistencia y solo 27 con sensibilidad. Muy similar ocurrió con el Meropenem en las que de 482 muestras registradas, 452 (93.77%) se reportaron con resistencia, y solo el 4.7% mostro ser sensible, el resto de los casos de considero con resistencia intermedia.

Muy contrario a lo observado con los tres antibióticos mencionados previamente, al realizar la evaluación de los patrones de sensibilidad de la Colistina, de 374 muestras con aislamiento de *A. baumannii* y registro completo, el 98.6% (N=369) mostro sensibilidad a Colistina y en el caso de la Tigeciclina se observó una distribución más heterogénea, con 705 muestras con aislamiento de *A. baumannii*, el 49.6% (N=350) reporto sensibilidad, el 30.0% (N=212) resistencia franca y el resto (20.2%) resistencia intermedia.

La frecuencia de infección por *A. baumannii* por servicio, tomando en consideración el sitio de origen de las muestras tomadas se observa en la tabla 3. Se puede observar que las infecciones de origen pulmonar fueron más frecuentes en los servicios de unidad de cuidados intensivos adultos (UCIA), Gastrocirugía, medicina interna, nefrología, hematología, cirugía de colon y recto, por mencionar algunos.

Tabla 3. Distribución de sitios de infección por servicio.

Sitio de Infección	Absceso	Angioacceso	Bacteremia	Biopsia	Faringe	Herida	Peritoneal	Pleura	Pulmonar	SNC	Urinario	Vía biliar
Servicio												

Admisión	0	3	6	0	0	3	0	0	3	1	2	0
Continua												
Angiología	0	0	0	0	0	16	0	0	2	0	1	0
Cirugía Colon y Recto	0	0	1	1	0	2	0	2	5	0	0	0
Cirugía de Cuello	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0	0	0
Cirugía Plástica	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Endocrinología	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Gastrocirugía	5	8	15	0	1	18	1	0	28	3	7	0
Gastroenterología	1	0	2	0	0	2	0	0	3	0	1	0
Hematología	0	1	4	0	1	3	0	0	7	0	1	0
Hemodiálisis	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
Medicina Interna	1	11	18	2	0	9	2	0	21	2	14	0
Nefrología	0	13	6	1	0	10	2	0	24	2	7	0
Neurocirugía	1	16	6	0	0	6	4	0	32	33	7	1
Neurología	0	2	2	0	0	1	0	0	1	0	2	0
Reumatología	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	1	0
UCIA	2	9	32	0	0	21	3	1	175	7	16	1
Urgencias	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
UTR	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	5	0
Urología	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0
ORL	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Maxilofacial	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Dermatología	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0

Como era de esperarse las infecciones por *A. baumannii* a nivel del sistema nervioso central fueron más frecuentes en el servicio de neurocirugía.

Las infecciones del tracto urinario fueron más frecuentes en los servicios de medicina interna y UCIA. Las infecciones por Angioacceso fueron más frecuentes en los servicios de medicina interna, nefrología y neurocirugía.

En cuanto al análisis de sensibilidad del *A. baumannii* a Piperacilina/Tazobactam de acuerdo al servicio en el cual fue tomada la muestra, se observó resistencia al antibiótico tipo ureido penicilina en casi la mayoría de los servicios, siendo evidente en UCIA, medicina interna, Gastrocirugía, nefrología, neurocirugía. Tabla 4.

Tabla 4. Perfil de Resistencia de la Piperacilina Tazobactam por servicio.							
Piperacilina/Tazobactam	Intermedio	Resistente	Sensible	Piperacilina/Tazobactam	Intermedio	Resistente	Sensible
Servicio				Servicio			
Admisión Continua	0	2	3	Nefrología	0	33	1
Angiología	0	4	0	Neurocirugía	0	31	2
Cirugía Colon y Recto	0	2	1	Neurología	0	3	0
Cirugía de Cuello	0	1	0	Reumatología	0	4	0
Cirugía Plástica	0	0	0	UCIA	1	88	4
Endocrinología	0	0	0	Urgencias	0	0	0
Gastrocirugía	0	35	0	UTR	0	1	0
Gastroenterología	0	4	0	Urología	0	2	0
Hematología	0	3	4	ORL	0	0	0
Hemodiálisis	0	1	0	Maxilofacial	0	0	0
Medicina Interna	0	20	2	Dermatología	0	1	0

Con respecto al comportamiento de resistencia del Meropenem, como habíamos mencionado en el análisis global, la resistencia se evidenciaba absoluta, siendo de nueva cuenta muy alta la frecuencia de aislamiento de *A. baumannii* resistente a Meropenem en los servicios de UCIA, neurocirugía, nefrología, Gastrocirugía, medicina interna y hematología. Tabla 5.

El comportamiento de resistencia de *A.baumannii* por servicio con respecto a la tigeciclina es totalmente diferente a lo observado con los carbapanemicos y ureido penicilinas, pues se puede observar que se han aislados cepas sensibles a tigeciclina en los servicios que hasta ahora habían mostrado multi resistencia a otros antibióticos. Es el caso de la UCIA, neurocirugía, medicina interna, Gastrocirugía y nefrología. Tabla 6.

Tabla 5. Perfil de Resistencia del Meropenem por servicio.							
Meropenem	Intermedio	Resistente	Sensible	Meropenem	Intermedio	Resistente	Sensible
Servicio				Servicio			
Admisión Continua	0	8	1	Nefrología	0	48	3
Angiología	0	8	0	Neurocirugía	3	69	1
Cirugía Colon y Recto	0	6	1	Neurología	0	6	1
Cirugía de Cuello	0	3	0	Reumatología	0	4	0
Cirugía Plástica	0	0	0	UCIA	4	176	6
Endocrinología	0	0	0	Urgencias	0	1	0
Gastrocirugía	0	53	5	UTR	0	4	0
Gastroenterología	0	7	0	Urología	0	4	0

Hematología	0	10	3	ORL	0	1	0
Hemodiálisis	0	1	0	Maxilofacial	0	1	0
Medicina Interna	0	42	2	Dermatología	0	0	0

En cuanto a la tigeciclina, las cepas aisladas de A.baumannii, mostraron sensibilidad en los servicios de Gastrocirugía, medicina interna, UCIA, neurocirugía, nefrología, hematología, admisión continua. Sin embargo también se observó una frecuencia de resistencia importante en los servicios de UCIA, neurocirugía, nefrología y medicina interna. Tabla 7.

Tabla 6. Perfil de Resistencia de la Colistina por servicio.

Colistina	Intermedio	Resistente	Sensible	Colistina	Intermedio	Resistente	Sensible
Servicio				Servicio			
Admisión Continua	0	0	13	Nefrología	0	1	27
Angiología	0	0	8	Neurocirugía	0	1	62
Cirugía Colon y Recto	0	0	6	Neurología	0	0	5
Cirugía de Cuello	0	0	2	Reumatología	0	0	0
Cirugía Plástica	0	0	1	UCIA	0	1	141
Endocrinología	0	0	0	Urgencias	0	0	1
Gastrocirugía	0	1	43	UTR	0	0	4
Gastroenterología	0	1	4	Urología	0	0	2
Hematología	0	0	6	ORL	0	0	1
Hemodiálisis	0	0	0	Maxilofacial	0	0	1

Medicina Interna	0	0	42	Dermatología	0	0	0
------------------	---	---	----	--------------	---	---	---

Tabla 7. Perfil de Resistencia de la Tigeciclina por servicio.							
Tigeciclina	Intermedio	Resistente	Sensible	Tigeciclina	Intermedio	Resistente	Sensible
Servicio				Servicio			
Admisión Continua	1	6	11	Nefrología	8	20	37
Angiología	6	6	5	Neurocirugía	14	32	55
Cirugía Colon y Recto	3	5	3	Neurología	0	2	6
Cirugía de Cuello	2	0	3	Reumatología	1	3	0
Cirugía Plástica	0	1	0	UCIA	69	80	114
Endocrinología	0	0	2	Urgencias	1	0	2
Gastrocirugía	24	18	43	UTR	0	1	5
Gastroenterología	3	1	4	Urología	1	2	1
Hematología	3	2	12	ORL	0	0	1
Hemodiálisis	0	0	2	Maxilofacial	0	0	1
Medicina Interna	7	31	41	Dermatología	0	2	2

Al evaluar detenidamente el perfil de susceptibilidad de las *A. baumannii*, dependiente del sitio de infección del cual se obtuvo la muestra, se observa una clara tendencia a la resistencia en infecciones originadas a nivel pulmonar, sistema nervioso central, urinario, herida quirúrgica, infección de angioaccesos y en cepas aisladas en pacientes con bacteremias, mismo que puede analizarse en grafica 3 y tabla 8.

Grafica 3. Resistencia a Piperacilina/Tazobactam

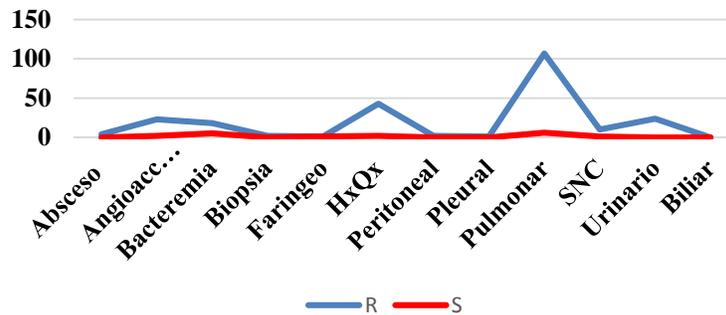


Tabla 8. Perfil de susceptibilidad de la Piperacilina/Tazobactam

Piperacilina/Tazobactam	Resistente	Sensible	Piperacilina/Tazobactam	Resistente	Sensible
Sitio de Infección			Sitio de Infección		
Absceso	4	0	Peritoneal	2	0
Angioacceso	23	2	Pleural	1	0
Bacteremia	18	5	Pulmonar	107	6
Biopsia	2	0	SNC	10	1
Faríngeo	1	1	Urinario	24	0
Herida quirúrgica	43	2	Biliar	0	0

En lo que corresponde al perfil de susceptibilidad de las cepas aisladas a Colistina, de acuerdo al sitio de infección, se observan resultados totalmente diferentes a los obtenidos con la piperacilina / tazobantam. A. baumannii mostro susceptibilidad a la Colistina, en procesos infecciosos desarrollados a nivel de sistema nervioso central, pulmonar, heridas quirúrgicas, angioaccesos y bacteremias. Grafica 4. Tabla 9.

Gráfica 4. Sensibilidad a Colistina

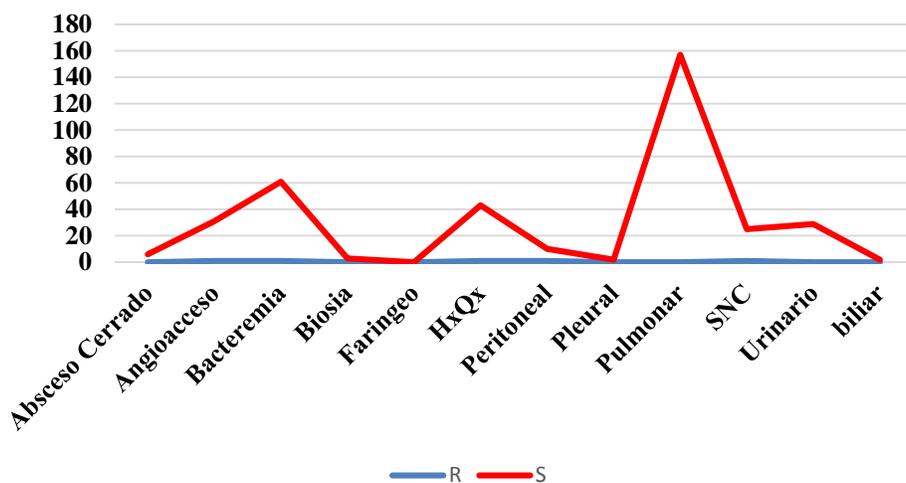
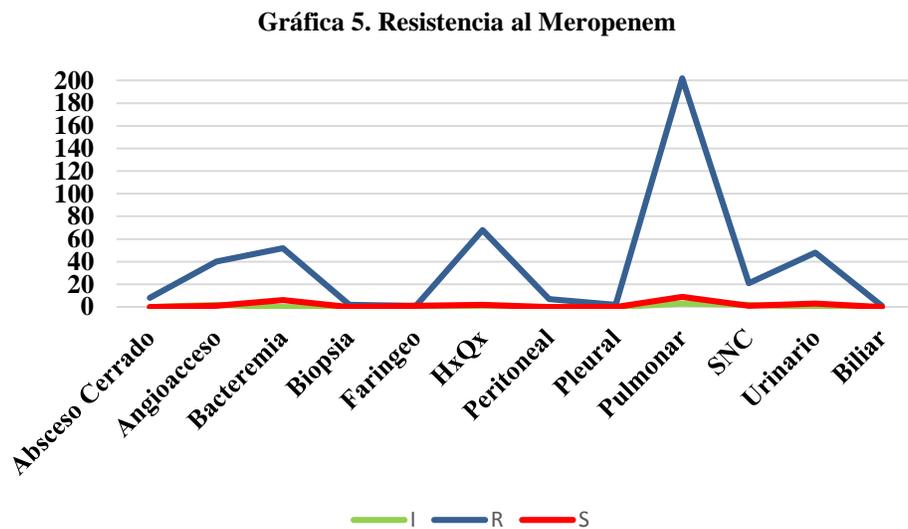


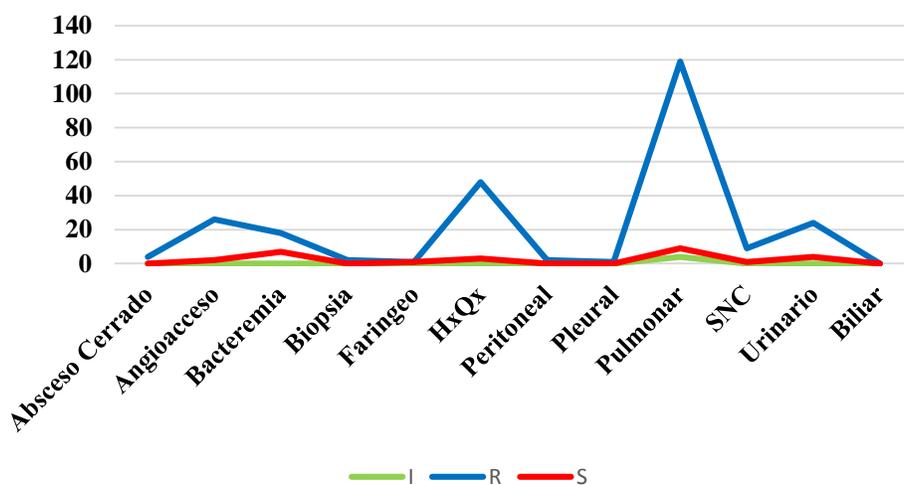
Tabla 9. Perfil de susceptibilidad de la Colistina

Colistina	Resistente	Sensible	Colistina	Resistente	Sensible
Sitio de Infección			Sitio de Infección		
Absceso	0	6	Peritoneal	1	10
Angioacceso	1	31	Pleural	0	2
Bacteremia	1	61	Pulmonar	0	157
Biopsia	0	3	SNC	1	25
Faríngeo	0	0	Urinario	0	29
Herida quirúrgica	1	43	Biliar	0	2

Con respecto al comportamiento de resistencia del Meropenem, como habíamos mencionado en el análisis global, la resistencia es muy marcada, siendo de nueva cuenta muy alta la frecuencia de aislamiento de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en sitios de infección como el sistema nervioso central, pulmonar, urinario, angioaccesos, heridas quirúrgicas. Siendo de menor frecuencia a nivel peritoneal, pleural y biliar. En las gráficas 5 y 6, se puede observar el comportamiento completo de los carbapenémicos de acuerdo al sitio de infección.



Gráfica 6. Resistencia a Imipenem

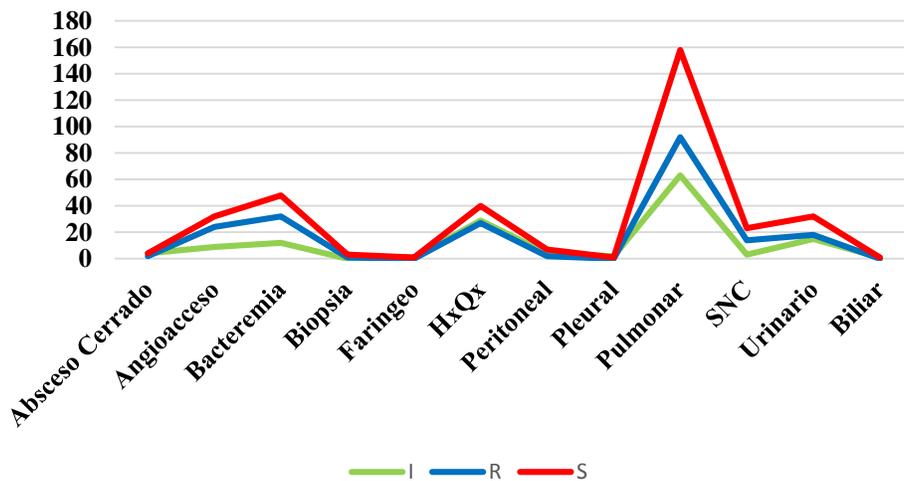


En cuanto a la tigeciclina, las cepas aisladas de *A.baumannii*, mostraron sensibilidad en los procesos infecciosos a nivel de sistema nervioso central, pulmonar, urinario, angioaccesos, heridas quirúrgicas. Tabla 10. Grafica 7.

Tabla 10. Perfil de susceptibilidad de la Tigeciclina

Tigeciclina	Intermedio	Resistente	Sensible	Tigeciclina	Intermedio	Resistente	Sensible
Sitio de Infección				Sitio de Infección			
Absceso	4	2	4	Peritoneal	4	2	7
Angioacceso	9	24	32	Pleural	2	0	1
Bacteremia	12	32	48	Pulmonar	63	92	158
Biopsia	0	1	3	SNC	3	14	23
Faríngeo	1	0	1	Urinario	15	18	32
Herida quirúrgica	29	27	40	Biliar	1	0	1

Gráfica 7. Sensibilidad a Tigeciclina



DISCUSIÓN.

Acinetobacter baumannii se ha convertido en uno de los gérmenes de mayor relevancia clínica, lo cual lo convierte en un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales multi-resistentes. Debido a que las cepas de A. baumannii poseen varios mecanismos de

resistencia, como la inhibición del antibiótico por beta lactamasas, disminución de la permeabilidad de los antibióticos por pérdidas de porinas, presencia de bombas de expulsión y la alteración del sitio de acción del fármaco, lo que lo convierte en un verdadero ejemplar de las infecciones nosocomiales. Como se describió, la frecuencia con la que el *A. baumannii* es aislado en los servicios del Centro Médico Nacional Siglo XXI es alarmantemente alta, sobre todo en los servicios como la unidad de cuidados intensivos adultos, neurocirugía, medicina interna, nefrología, por nombrar algunos, en donde por lo regular el paciente se encuentra mermado por patologías graves, adicionando los riesgos propios de sus comorbilidades y además un proceso infeccioso por un organismo que conlleva mayor mortalidad, hace imperativo modificar las directrices de los tratamientos antimicrobianos. Como pudimos observar en este estudio, hay una alta tasa de resistencia a carbapenémicos y ureido penicilinas, por lo que nos debe concientizar sobre dos temas de suma importancia. El primero de ellos, es que debemos razonar el uso de los medicamentos antibióticos de amplio espectro, pues su sobreuso injustificado en las últimas décadas ha provocado que hoy en día nos enfrentemos a cepas más agresivas que han limitado el arsenal que pudieras utilizar en contra de ellas. Y en segundo, que las nuevas pautas de tratamiento, deberán posicionar a los carbapenémicos y ureido penicilinas como antibióticos de segunda línea, y dar el beneficio del uso de Colistina y tigeciclina como manejos de primera línea, dada la alta sensibilidad que muestran las cepas de AB-MR a estos fármacos.

La falta de ensayos clínicos controlados ciertamente dificulta la evolución del papel de la sinergia o terapia combinada en el tratamiento de AB-MR, pues la mayoría de los datos de diferentes estudios que han mostrado resultados contradictorios para las mismas combinaciones de antibióticos. La mayoría de los resultados para la terapia combinada son

comparables con las tasas de curación correspondiente a las terapias con Colistina parenteral en monoterapia. No obstante en las infecciones graves bacteriémicas y no bacteriémicas, el uso de combinaciones de tigeciclina o Colistina + rifampicina + tobramicina o amikacina, se encuentran asociadas significativamente a mayor porcentaje de curación.

La base microbiológica de mayor interés es el conocimiento de la sensibilidad propia de cada centro de *A. baumannii*, y como pudimos describir en nuestro estudio, en el CMN Siglo XXI las cepas continúan siendo susceptibles a Colistina y tigeciclina, por lo que en nuestro hospital y sobre todo en áreas de gran impacto como la UCIA, los servicios de neurocirugía, medicina interna, Gastrocirugía y nefrología, podemos sugerir un protocolo de tratamiento temprano combinado de Colistina y/o tigeciclina, más otros antimicrobianos como rifampicina y/o amikacina, esto en espera de los resultados de los cultivos.

CONCLUSIÓN.

1. Las infecciones por *A. baumannii* es más frecuente en los servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Neurocirugía, Gastrocirugía, Medicina Interna y Nefrología.
2. El sitio de infección más frecuente con aislamiento de *A.baumannii* fue el pulmonar.
3. Los sitios con menor frecuencia de aislamiento de *A.baumannii* fueron a nivel biliar y el pleural.
4. *A. baumannii* mostro resistencia a piperacilina/tazobactam y a carbapenémicos.
5. *A. baumannii* mostro susceptibilidad a Colistina y tigeciclina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beijerinck M. Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien. Versl Koninklijke Akad Wetensch Amsterdam. 1911;19:1092–1103.

2. Brisou J, Prevot AR. Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under Acromobacter group. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1954;86(6):722–728
3. Baumann P. Isolation of Acinetobacter from soil and water. *J Bacteriol*. 1968;96(1):39–42.
4. Nemeč A, Radolfova-Krizova L, Maixnerova M, y Col. Taxonomy of haemolytic and/or proteolytic strains of the genus Acinetobacter with the proposals of Acinetobacter courvalinii sp. nov.(genomic species 14 sensu Bouvet & Jeanjean), Acinetobacter dispersus sp. nov.(genomic species 17), Acinetobacter modestus sp. nov., Acinetobacter proteolyticus sp. nov. and Acinetobacter vivianii sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(4):1673–1685.
5. Pourabbas B, Firouzi R, Pouladfar G. Characterization of carbapenem-resistant Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex isolates from nosocomial bloodstream infections in southern Iran. *J Med Microbiol*. 2016;65(3):235–239.
6. Bouvet PJ, Grimont PA. Identification and biotyping of clinical isolates of Acinetobacter. *Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie*. 1987;138(5):569–578.
7. Peleg, Seifert y Paterson. (2008). Acinetobacter Baumannii: Emergence of successful pathogen. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, July 2008, p. 538–582
8. Lee, Choi, Kang y Col. (2007). Differences in phenotypic and genotypic traits against antimicrobial agents between Acinetobacter baumannii and Acinetobacter genomic species 13tu. *J Antimicrob. Chemotherapeutic*.59, 633-639.
9. Lee C.R., Lee J.H., Park M. Y Col. (2017). Biology of Acinetobacter baumannii: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 7:55.

10. Al Atrouni A, Joly-Guillou ML, Hamze M, Kempf M. 2016. Reservoirs of non-baumannii *Acinetobacter* species. *Front Microbiol* 7:49.
11. Al Atrouni A., Joly-Guillou M-L., Hamze M., y Col. Reservoirs of non-baumannii *Acinetobacter* species. *Front Microbiol.* 2016;7:49.
12. Evans BA, Hamouda A, Amyes SG. The rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Curr Pharm Des.* 2013;19(2):223–238.
13. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, y Col. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37(11): 1288.
14. Luna CM, Rodriguez-Noriega E, Bavestrello L, Guzman-Blanco M. 2014. Gram-negative infections in adult intensive care units of Latin America and the Caribbean. *Crit Care Res Pract* 2014:480463.
15. Spellberg B, Rex JH. 2013. The value of single-pathogen antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 12:963.
16. Lin, M. F., y Lan, C. Y. 2014. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: from bench to bedside. *Word J. Clip Cases* 2, 787-814.
17. Fournier, P. E., y Richet, H. (2006). The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin. Infect. Dis.* 42, 692-699.
18. Vicent, J. L., Rello, J., Marshall, J., y Col. 2009. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302, 2323-2329.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

20. Garza-gonzalez E., Morfin-Otero R., Mendoza-Olazarán S., y Cols. (2019). A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. PLoS ONE 14(3): e0209865
21. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, y Col. *Acinetobacter baumannii* : an emerging opportunistic pathogen. Virulence. 2012;3(3):243-50.
22. Greene C, Vadlamudi G, Newton D, Foxman B, Xi C. The influence of biofilm formation and multidrug resistance on environmental survival of clinical and environmental isolates of *Acinetobacter baumannii*. Am J Infect Control. 2016;44(5):e65–e71.
23. Demirdal T, Sari US, Nemli SA. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia
24. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ferrándiz-Millón C, Díaz-Martín A, López-Sánchez JM, Gutiérrez-Pizarraya A. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(6):769–777.
25. Basri R, Zueter AR, Mohamed Z, et al. Burden of bacterial meningitis: a retrospective review on laboratory parameters and factors associated with death in meningitis, Kelantan Malaysia. Nagoya J Med Sci. 2015;77(1–2):59
26. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):538–582.
27. Islahi S, Ahmad F, Khare V, Yaqoob S, Shukla P, Singh Y. Incidence and risk factors associated with *Acinetobacter* species infection in hospitalised patients in a tertiary care hospital in North-India. J Comm Dis. 2015;46(3):10–12.

28. McConnell, M. J., Actis, L., and Pachon, J. (2013). *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiol. Rev.* 37, 130–155..
29. Schweppe Devin K, Harding C, Chavez Juan D, et al. Host-microbe protein interactions during bacterial infection. *Chem Biol.* 2015;22(11):1521–1530.
30. Kim SW, Oh MH, Jun SH, et al. Outer membrane protein A plays a role in pathogenesis of *Acinetobacter nosocomialis*. *Virulence.* 2016;7(14):413–426.
31. Nho JS, Jun SH, Oh MH y Col. *Acinetobacter Nosocomialis* secretes outer membrane vesicles that induce epithelial cell death and host inflammatory responses. *Microb Pathog.* 2015,81:39-45.
32. Rossi E, Longo F, Barbagallo M, et al. Glucose availability enhances lipopolysaccharide production and immunogenicity in the opportunistic pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Future Microbiol.* 2016;11(3):335–349.
33. Bose S, Ghosh AK. Understanding of quorum-sensing: a possible solution for drug resistance in bacteria. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 2016;5(2):540–546.
34. Ferreira D, Seca AM, Diana C, Silva AM. Targeting human pathogenic bacteria by siderophores: a proteomics review. *J Proteomics.* 2016;145: 153–16
35. Martínez-Gutián M, Vázquez-Ucha JC, Odingo J, et al. Synergy between Colistin and the signal peptidase (SPase) inhibitor MD3 is dependent on the mechanism of colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016: AAC. 00510-00516.

36. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(10):3471–3484.
37. Shrestha S, Tada T, Shrestha B, et al. Emergence of aminoglycoside resistance due to armA methylase in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a University Hospital in Nepal. *J Nepal Health Res Counc.* 2016;14(33):72
38. Yoon E-J, Balloy V, Fiette L, Chignard M, Courvalin P, Grillot-Courvalin C. Contribution of the Ade resistance-nodulation-cell division-type efflux pumps to fitness and pathogenesis of *Acinetobacter baumannii*. *mBio.* 2016;7(3):e00697-16.
39. Morán-Barrio J, Cameranesi MM, Relling V, Limansky AS, Brambilla L, Viale AM. The *Acinetobacter* outer membrane contains multiple specific channels for carbapenem β -lactams as revealed by kinetic characterization analyses of imipenem permeation into *Acinetobacter baylyi* cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(3)
40. Cherries C., Salisbury A-M., Savage VJ., y Cols. In vitro biological evaluation of novel broad-spectrum asothiazolene inhibitors of bacterial type II topoisomerases. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(10)2831-2839.
41. Shrestha S, Tada T, Shrestha B, et al. Emergence of aminoglycoside resistance due to armA methylase in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a University Hospital in Nepal. *J Nepal Health Res Counc.* 2016;14(33):72.
42. Ugolotti E, Di Marco E, Bandettini R, Tripodi G, Biassoni R. The whole genome sequencing of *Acinetobacter-calcoaceticus-baumannii* complex strains involved in

- suspected outbreak in an Intensive Care Unit of a pediatric hospital. *J Hosp Adm.* 2016;5(6):81.
43. Bojkovic J, Richie DL, Six DA, et al. Characterization of an *Acinetobacter baumannii* lptD deletion strain: permeability defects and response to inhibition of lipopolysaccharide and fatty acid biosynthesis. *J Bacteriol.* 2016;198(4):731–741.
44. Pourhajibagher M, Hashemi FB, Pourakbari B, Aziemzadeh M, Bahador A. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* to imipenem in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Open Microbiol J.* 2016;10:32–42.
45. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, Badal RE. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(4):317–323.
46. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(12):751–762.
47. Oikonomou O, Sarrou S, Papagiannitsis CC, et al. Rapid dissemination of colistin and carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* in Central Greece: mechanisms of resistance, molecular identification and epidemiological data. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):1–6.
48. Gupta M, Lakhina K, Kamath A, et al. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital: an evolving threat. *J Hosp Infect.* 2016;94(1):72–73

49. Stefani S, Dowzicky JM. Assessment of the Activity of Tigecycline against Gram-Positive and Gram-Negative Organisms Collected from Italy between 2012 and 2014, as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.). *Pharmaceuticals*. 2016;9(4):74.
50. Castro AL, Gutierrez GB, Ovalle V, Cortés J, Alvarez C. Comparing in vitro activity of tigecycline by using the disc diffusion test, the manual microdilution method, and the VITEK 2 automated system. *Rev Argent Microbiol*. 2010;42:208–211.

ANEXOS.

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p>	<p>ANEXO 2</p>
	<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p>	
<p>Nombre del estudio:</p>	<p>DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN "CARACTERIZACION CLINICA, EPIDEMIOLOGICA Y FENOTIPICA DE CEPAS AISLADAS DE ACINETOBACTER BAUMANNI EN PACIENTES CON INFECCION NOSOCOMIAL ADMITIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA" DE CMN SIGLO XXI.</p>	
<p>Patrocinador externo (si aplica):</p>	<p>No aplica</p>	
<p>Lugar y fecha:</p>	<p>CD MX, Mexico a 1 de julio de 2019</p>	
<p>Número de registro:</p>	<p>F-2019-3601-203</p>	

Justificación y objetivo del estudio:	Acinetobacter baumannii es una agente causal importante de infecciones graves intrahospitalarias, para la cual contamos con pocas opciones terapéuticas. Motivo por el cual es importantes que se determinen las características clínicas, epidemiológicas y fenotípicas con el objetivo de establecer nuevas y mejores estrategias para el control de las diversas infecciones causadas por esta bacteria en pacientes admitidos en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI
Procedimientos:	Se utilizara la información (aislado microbiológico y antibiograma) de cultivos de diversas muestras biológicas del periodo de marzo de 2018 a marzo 2019 la cual será recabada así como datos de tipo y tiempo tratamiento además de características clínicas de los paciente seleccionados, mismos datos que serán extraídos de laboratorio de microbiología y expediente clínico.
Posibles riesgos y molestias:	No existe riesgo para el paciente, ya que estudio observacional y descriptivos.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Mejorar estrategias para disminuir la incidencia y mortalidad por infecciones intrahospitalarias por acinetobacter baumannii
Participación o retiro:	En cualquier momento que lo desee el paciente
Privacidad y confidencialidad:	Absoluta
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Beneficios al término del estudio:	Establecer mejores estrategia para disminuir la tasa de muerte y secuelas por la infección intrahospitalaria por Acinetobacter baumannii
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	M. C. Suria E. Loza Jalil
Colaboradores:	América Serrano González
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio Clave: 2810-009-013	

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FACTORES ASOCIADOS A INFECCION POR ACINETOBACTER BAUMANNII EN ADULTOS

Nº de formato: _____

Fecha: _____

Datos Institucionales

Nombre de la Institución: _____

servicio: hospitalizacion ___ uci___

Datos Demográficos

Codigo del paciente: _____ Historia clínica: _____

Edad: _____ Sexo: Masculino ___ Femenino _____

Datos Clínicos

Fecha de ingreso : _____ Score Apache II: _____

Diagnóstico de infección por Acinetobacter baumannii

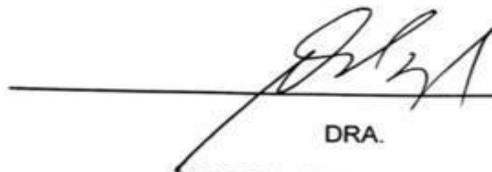
Fecha: _____ Tipo de muestra que se cultiva: _____

Tratamiento antibiótico: Duración ___ días Vía de administración: _____

Dosis _____

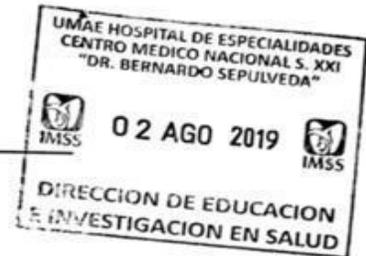
CONDICIÓN AL ALTA

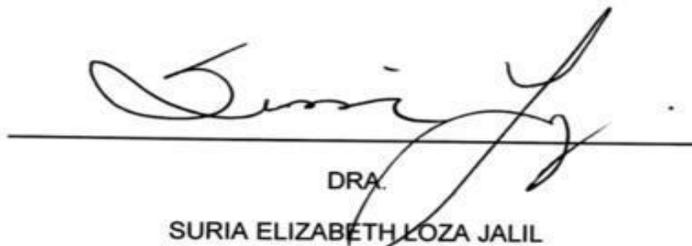
Vivo _____ Muerto _____


DRA.

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

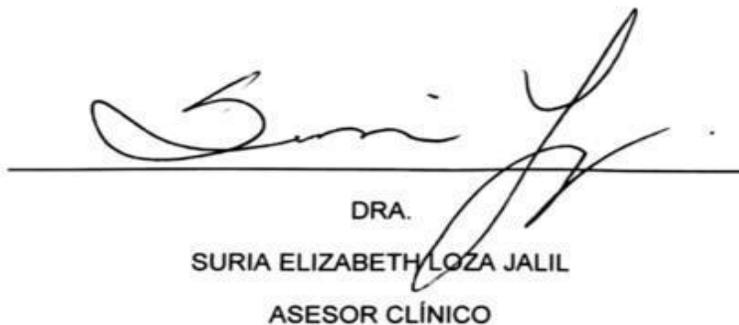
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI




DRA.

SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

PROFESOR TITULAR CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DRA.

SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA