



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA  
GUTIÉRREZ"**

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA**

**MORTALIDAD DE PACIENTES CON SINDROME DE INSUFICIENCIA  
RESPIRATORIA AGUDA SEVERO POR COVID-19 Y NEUMONIA POR  
*ACINETOBACTER BAUMANNII* XDR.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA

PRESENTA:

CESAR AUGUSTO MORALES RODRÍGUEZ

MÉDICO RESIDENTE DE INFECTOLOGIA DE SEGUNDO AÑO

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL.

NÚMERO DE REGISTRO:

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO DEL 2021



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco principalmente a todos mis compañeros médicos residentes del servicio de Infectología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, los doctores Raquel Bonilla Vázquez, Edgar Carrillo Vázquez, Ana Rebeca Mergil Silva, Gabriel Alejandro Núñez Frausto, Mireya Núñez Armendáriz, Paul Osua Eseberre, Luis Gerardo Rubio Díaz y Daniela Sánchez Escalona ya que en base a su esfuerzo fue posible la elaboración de este estudio de investigación. Agradezco a la doctora Alma Mariana Jaimes Vélez y al doctor Joaquín Moreno Moreno por su apoyo, enseñanza y atenciones; y de manera muy especial agradezco a la doctora Suria Elizabeth Loza Jalil por su esfuerzo, enseñanza, orientación y apoyo total tanto para el desarrollo de este trabajo como para mi formación como médico residente.

# ÍNDICE

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.....	2
1. RESÚMEN. ....	5
2. IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES .....	7
3. MARCO TEÓRICO. ....	8
3.1 <i>ACINETOBACTER BAUMANII</i> .....	8
3.1.1 TAXONOMIA Y PROPIEDADES MICROBIOLÓGICAS .....	8
3.1.2 IDENTIFICACION DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> .....	9
3.1.3 EPIDEMIOLOGIA DE INFECCIONES POR <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> .....	9
3.1.4. INFECCIONES ASOCIADAS E IMPACTO CLINICO DE <i>A. BAUMANNII</i>	10
3.1.5 FACTORES DE VIRULENCIA DE <i>A. BAUMANNII</i> .....	12
3.1.6 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> .	17
3.2 SINDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (SIRA).....	23
3.2.1 CRITERIOS DIAGNOSTICOS Y CLASIFICACION DE SIRA.....	24
3.3 SARS-CoV-2.....	25
3.3.1 MANIFESTACIONES CLINICAS .....	26
3.3.2. RT-PCR Y DETECCION POR IMAGEN DE INFECCIONES POR SARS-CoV-2.....	26
3.3.3. DETECCION POR LABORATORIO DE INFECCIONES POR SARS-CoV-2 .....	27
3.3.4 NEUMONIA POR SARS-CoV-2: CUADRO CLINICO. ....	27
3.4 COINFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON COVID-19 .....	28
3.5 NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA POR <i>A. BAUMANNII</i> EN PACIENTES CON COVID-19 .....	29
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	32
5. JUSTIFICACIÓN. ....	33
6. PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	33
7. HIPÓTESIS.....	33
8. OBJETIVOS.....	34
8.1 Objetivo General. ....	34
8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34

9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
9.1 Universo de trabajo. ....	35
9.2 Descripción general. ....	35
9.3 Procedimientos. ....	35
10. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	36
11. CRITERIOS DE SELECCION .....	36
11.1 Criterios de inclusión.....	36
11.2 Criterios de exclusión.....	37
11.3 Criterios de eliminación.....	37
12. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADISTICO .....	37
12.1 Tamaño de la muestra .....	37
12.2 Análisis estadístico .....	37
13. DEFINICION de las variables.....	38
13.1 Variables DEPENDIENTES .....	38
13.2 VARIABLES INDEPENDIENTES.....	39
14. ASPECTOS ÉTICOS.....	41
15. RESULTADOS .....	44
15.1. Características de los pacientes .....	44
15.2. Aislamiento bacteriano.....	45
15.3. TRATAMIENTO antimicrobiano.....	46
15.4. Evolución y seguimiento .....	49
15.5. Asociaciones y Factores de riesgo sobre la mortalidad .....	51
16. DISCUSIÓN.....	57
17. CONCLUSIONES.....	58
18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	59
19.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	60
20. ANEXOS. ....	63

# 1. RESÚMEN.

## **Mortalidad de pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda severo por COVID-19 y neumonía por *Acinetobacter baumannii* XDR.**

**Antecedentes:** *Acinetobacter baumannii* se considera uno de los principales patógenos responsables de la elevada mortalidad en pacientes hospitalizados, principalmente en áreas de atención para pacientes críticos. La enfermedad más relevante que ocasiona es la neumonía nosocomial. El brote de casos de Neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19) que surgió a finales de 2019 y que afecta a pacientes en todo el mundo, es causa de elevadas tasas de morbilidad que predisponen a la adquisición de coinfecciones bacterianas. En los pacientes con COVID-19 y coinfección pulmonar por *Acinetobacter baumannii* se ha documentado aumento exponencial en la morbi-mortalidad. **Objetivo:** Identificar y describir los factores que influyen en la mortalidad de los pacientes Síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) severo con COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal, con información de los expedientes de pacientes hospitalizados en el área COVID del 1 de abril del 2020 al 1 de abril del 2021, quienes tengan diagnóstico de SIRA severo por COVID-19 y además desarrollen neumonía por *Acinetobacter baumannii* XDR. **Tamaño de la Muestra:** No aplica. **Análisis estadístico:** Se utilizó estadística descriptiva, así como medidas de tendencia central; la distribución normal fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). También se emplearon la prueba T-Student, correlación de Pearson, prueba U de Mann-Whitney y la Rho de Spearman. Se empleó la prueba de chi-cuadrada, o prueba exacta de Fisher cuando más del 20% de las casillas poseían recuentos menores a los esperados (<5); en ambos casos se calcularán los intervalos de confianza al 95%. Para la determinación de los posibles factores de riesgo sobre la mortalidad, se realizaron análisis univariado y multivariado para obtener los Odds Ratio (OR) ajustados. El nivel de significación estadística mínimo a considerar en todas las pruebas fue de  $p \leq 0.05$ . Todos los cálculos estadísticos fueron ejecutados mediante el software IBM SPSS versión 25 para Windows. La información fue consignada en una hoja de Excel y el análisis estadístico se efectuó mediante SPSS.

**Resultados:** Se incluyeron 218 pacientes, 141 (64.7%) fueron de sexo masculino, la media de edad fue de 58.93 años. El 72.5% presentaron por lo menos una comorbilidad, siendo lo más frecuente que

presentaran solo una (33%) y siendo la más prevalente Hipertensión Arterial Sistémica (48.2%). El aislamiento de *A. baumannii* ocurrió a los 10.63 días, el fenotipo identificado más frecuente que fue en 163 pacientes (74.7%) fue el solo sensible a Colistina. No se observó ningún aislamiento resistente a este antibiótico. Previo al aislamiento la mayoría de los pacientes recibieron 3 antibióticos (35.7%), siendo ceftriaxona el mas frecuente (45%). Posterior a obtener el aislamiento el principal esquema administrado fue colistina/meropenem en 135 pacientes (61.9%). El promedio de estancia hospitalaria fue de 22 días y de ventilación mecánica de 18 días. Se reporto una mortalidad de 160 pacientes (73.3%), y los principales factores asociados con la misma fueron: edad (OR 0.949), días de estancia hospitalaria (OR 1.020) y días de tratamiento antibiótico (OR 1.083).

**Conclusiones:** Los principales factores que se observó disminuyeron la mortalidad en pacientes con SIRA severo secundario a COVID-19 y neumonía por *Acinetobacter baumannii* XDR fueron: mayor duración del esquema antibiótico, menos días de estancia hospitalaria y mayor edad.

## 2. IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

1. Datos del alumno	
Apellido paterno:	Morales
Apellido materno:	Rodríguez
Nombre (s):	Cesar Augusto
Teléfono:	618 301 1704
E-mail	cesarmoralesslp@hotmail.com
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Especialidad de Infectología
Número de cuenta:	
3. Datos del asesor	
Apellido paterno:	Loza
Apellido materno:	Jalil
Nombres (s):	Suria Elizabeth
Correo:	Suria_loza@yahoo.com
Teléfono:	55 18 56 82 00
Cargo:	Medico Adscrito Servicio de Infectología Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"
4. Datos de la Tesis	
Titulo:	Mortalidad de pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda severo por COVID-19 y neumonía por <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR.
Número de páginas:	64 páginas.
Número de registro:	R-2021-3601-089



### 3. MARCO TEÓRICO.

#### 3.1 ACINETOBACTER BAUMANII

*Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) fue aislado por primera vez del suelo, por el bacteriólogo danés Beijerinck en 1911 y fue descrito como *Micrococcus calcoaceticus*. Cuatro décadas después, Brisou y Prevot propusieron incluirlo al género *Achromobacter*, basado en su incapacidad para moverse y ser no pigmentado. Actualmente está clasificada taxonómicamente como  $\gamma$ -proteobacteria, de familia *Moraxellaceae* y orden *Pseudomonadales*. Este microorganismo ha emergido como un patógeno nosocomial problemático. Su significancia clínica radica en su habilidad para adquirir o regular varios determinantes de resistencia, convirtiéndolo uno de los patógenos multi-drogo resistentes más eficientes en la era antimicrobiana actual. Este patógeno se encuentra relacionado a múltiples mecanismos de supervivencia ante una diversa variedad de ambientes, lo que potencia su capacidad de dispersión. Las defunciones atribuibles en pacientes con infección nosocomial por *A. baumannii*, de las cuales las neumonías asociadas a ventilador y las bacteremias constituyen las más frecuentes, pueden variar desde un 5% en área de hospitalización general, hasta un 54% en unidades de cuidados intensivos, además con incremento en los casos de infecciones por *A. baumannii* a nivel extrahospitalario. Aunado a esto los reportes de infecciones por *A. baumannii* con resistencia extendida (XDR) y pandrogo resistentes (PDR) han aumentado en diferentes países. La organización de las naciones unidas ha designado a *A. baumannii* como un patógeno de prioridad crítica y colocándolo como un gran riesgo para la salud y para el cual la creación de nuevos antibióticos es prioridad urgente. (1, 2, 3)

#### 3.1.1 TAXONOMIA Y PROPIEDADES MICROBIOLÓGICAS

El género *Acinetobacter* consiste en cocobacilos pleomórficos cortos, Gram negativos, aerobios estrictos, catalasa positivos, oxidasa negativos, no fermentadores y no motiles. A una temperatura de 37°C produce colonias grisáceo-blancas de apariencia suave y mucoides en los medios sólidos comúnmente empleados para propósitos de diagnóstico como agar sangre de cordero o agar tripticosa de soya. A partir de su primera descripción a inicios del siglo 20, este grupo heterogéneo de bacterias ha sufrido modificaciones en su taxonomía, desde 1980, de acuerdo al aumento en la capacidad de reconocimiento y la emergencia de este género bacteriano como patógenos

nosocomiales, la taxonomía ha sido constantemente actualizada. Los estudios de hibridación ADN-ADN han distinguido 12 grupos o geno-especies, algunas de las cuales recibieron nombres formales como *A. baumannii*, complejo *A. coalescens* - *A. baumannii* (Complejo ACB) que comprende 4 especies: *A. coalescens* (geno-especie 1), *A. baumannii* (geno-especie 2), *Acinetobacter pittii* (previamente geno-especie 3) y *Acinetobacter nosocomialis* (previamente geno-especie 13 TU). Recientemente dos nuevas especies, *Acinetobacter seifertii* y *Acinetobacter dijshoorniae* también se incluyeron en el complejo ACB. Por consiguiente, el complejo ACB a modo práctico incluye cinco especies asociadas con enfermedades en humanos (*A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* y *A. dijshoorniae*) y una especie ambiental (*A. coalescens*) la cual comúnmente se aísla del suelo y no ha sido descrita como patógeno en humanos. *A. baumannii* es el único de este género que puede crecer a 44°C. Las especies *A. baumannii*, *A. pittii* y *A. nosocomialis* representan las tres implicadas con más frecuencia en la vasta mayoría de infecciones tanto nosocomiales como extrahospitalarias causadas por este patógeno. (1,4)

### **3.1.2 IDENTIFICACION 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. Se han desarrollado múltiples métodos genómicos, como secuencia repetitiva palindrómica extragénica basada en reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR), electroforesis en campo de gel pulsada (PFGE), detección por espectrometría de masas (MALDI-TOF), así como métodos bioquímicos como (VITEK), sin embargo, en este último método es detectada con *A. baumannii* complex. (5,6)

### **3.1.3 EPIDEMIOLOGIA DE INFECCIONES POR 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. En Asia y algunos

países de Latino América, *Acinetobacter baumannii* es una de los tres agentes más frecuentes de bacteremia y neumonía nosocomial. 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. Dentro las especies de *Acinetobacter*, *A. baumannii* es el miembro más importante, asociado a infecciones adquiridas en hospital a nivel mundial; presentándose principalmente en enfermos críticos de unidades de cuidados es intensivos (UCI), representando el 20% de infecciones en UCI a nivel mundial. Se ha observado un incremento gradual en la frecuencia de infecciones por *A. baumannii* adquiridas en la comunidad. En el reporte de resistencias antimicrobianas amenazantes, del centro de control y prevención de enfermedades en 2013, identificó a *Acinetobacter* multidrogo resistente como una preocupación, causante de 7000 infecciones y 500 muertes en Estados Unidos cada año. 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). (7-14)

### **3.1.4. INFECCIONES ASOCIADAS E IMPACTO CLINICO DE A. BAUMANNII**

*Acinetobacter baumannii* tiene la propensión de tolerar ambientes adversos y múltiples clases de antibióticos convirtiéndolo en un patógeno capaz de sobrevivir y propagarse como un patógeno nosocomial, particularmente en pacientes críticamente enfermos, contribuyendo a su elevada morbi-mortalidad. Se han dilucidado múltiples factores de riesgo para infecciones por este patógeno incluyendo estancia prolongada en unidad de cuidados intensivos, estancia previa tanto en área de hospitalización como en UCI, tratamiento antibiótico previo, ventilación mecánica, uso de dispositivos invasivos como catéteres, sonda endotraqueal o sonda nasogástrica), edad avanzada, cirugía mayor o emergente, bajo peso al nacer o prematurez, diálisis y uso prolongado de nutrición parenteral. *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. En el ambiente hospitalario, confiere una tasa de mortalidad de 26% la cual se eleva hasta 43% en UCI. (1,15,16).

### **3.1.4.1 ACINETOBACTER BAUMANNI XDR**

Se estima que el 50% de los aislamientos de *A. baumannii* en las áreas de cuidados intensivos en Estados Unidos son resistentes a carbapenémicos, lo cual es mayor que otros patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* (20%) o *Klebsiella pneumoniae* (10%). La gran mayoría de estos aislamientos, son XDR (extremadamente resistente o con resistencia extrema), definida como con resistencia a todos los antibióticos excepto a colistina y tigeciclina. La bacteremia y la neumonía asociada a ventilador causada por *A. baumannii* XDR conlleva una mortalidad del 50%. Múltiples estudios retrospectivos establecen que, es la resistencia a carbapenémicos en neumonía asociada a ventilador y bacteremia por *A. baumannii*, lo que representa un aumento de 3 o 4 veces la mortalidad. Nuevos antibióticos cuyo objetivo son bacilos Gram negativos se encuentran disponibles. Desafortunadamente de estos dos antibióticos recientemente aprobados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos), ceftolozano-tazobactam no tiene actividad adecuada contra este patógeno, ceftazidima-avibactam tiene la misma actividad que ceftazidima individual. Eravaciclina posee buen efecto, así como minociclina y tigeciclina. En ausencia de tratamientos adecuados disponibles para *A. baumannii* XDR, es el tratamiento antibiótico combinado para mejorar los resultados. La combinación que ha sido más empleada es colistina y rifampicina, sin embargo, se ha visto recientemente que el desenlace es igual en comparación con colistina como monoterapia. Los otros regímenes empleados son colistina en combinación con carbapenémico o tigeciclina. (17)

### **3.1.4.2 NEUMONIA POR ACINETOBACTER BAUMANNII MDR Y XDR**

La neumonía asociada a ventilador asociada a *A. baumannii* MDR permanece como una de las causas principales de la elevada mortalidad en pacientes críticamente enfermos. *A. baumannii* comprende del 8% al 14% de las neumonías asociadas a ventilador en Estados Unidos y Europa, pero este patógeno se suele observar con porcentajes más altos (19% a >50%) en Asia, América Latina y algunos países de Medio oriente. Investigaciones recientes revelan una incidencia de transmisión de *A. baumannii* MDR de 315.4 casos por 1,000 pacientes-estancia en unidad de cuidados intensivos con una mortalidad del 52 al 66%. En un estudio de siete años de duración efectuado en Líbano, se encontró que el sitio más común de infección fue tracto respiratorio (53.1%) seguido por infecciones

de sitio quirúrgico (18.8%), sangre (15.6%), orina (10.2%) y otros (2.3%). La causa más común de colonización fue tracto respiratorio (80.8%) seguido de piel (12.4%). En un estudio de investigación más reciente efectuada en un hospital universitario se encontraron porcentajes de *A. baumannii* causantes de neumonía asociada a ventilación mecánica MDR 13.3%, XDR de 68.3% y PDR 18.3%; y se observó género femenino y transfusiones de concentrados eritrocitarios como factores de riesgo independientes de mortalidad. En un meta-análisis reciente que involucraba 29 países, la prevalencia de *Acinetobacter baumannii* con fenotipo MDR causantes de neumonía asociada a ventilación mecánica fue cercana al 80%. América central, América latina y el Caribe tuvieron la prevalencia más alta, mientras que el este de Asia tuvo la más baja. En un estudio efectuado en Vietnam del Sur, el 80% de los aislamientos fueron resistentes a carbapenémicos y el 90% fueron MDR. En un estudio efectuado en China en 2017, en 52 pacientes con aislamientos de *A. baumannii* (la mayoría de la unidad de cuidados intensivos, con el 71.2%), siendo los aislamientos respiratorios los más frecuentes (86.5%) y encontrando que 17 se clasificaron como MDR y 35 como XDR, observando mejoría en la supervivencia de manera significativa ante aislamientos sensibles a carbapenémicos. A pesar de que la neumonía asociada a ventilador por *A. baumannii* tiene predilección por pacientes vulnerables, la neumonía asociada a la comunidad debido a este patógeno es un motivo cada vez mayor de preocupación, ya que se caracteriza por un curso fulminante, alta incidencia de bacteremia y elevada mortalidad. (1, 18)

### **3.1.5 FACTORES DE VIRULENCIA DE A. BAUMANNII**

El consenso actual estipula una estrategia multifactorial con cerca de 16 islas de genes identificadas implicadas en virulencia. Estudios sistemáticos fallan en identificar un único factor de virulencia responsable para el éxito clínico de *Acinetobacter baumannii*. (1)

#### **3.1.5.1 PORINAS**

La principal proteína de membrana externa de *A. baumannii* (OmpA) está involucrada en invasión celular y apoptosis. Esta proteína de 38 kDa es vital para la penetración de solutos pequeños, se une a la superficie celular del huésped, se localiza en núcleo y mitocondria e induce la muerte celular. Además de su función como porina, OmpA tiene la capacidad para inducir apoptosis celular en

células del huésped, formación de biopelícula, diseminación al torrente sanguíneo e interacción con células epiteliales usando fibronectina. Otra proteína de membrana externa de *A. baumannii* es la Omp 33 a 36 kDa que actúa como un canal para agua y cuya expresión se asocia con resistencia a carbapenémicos. Se ha observado que cepas de *A. baumannii* con deficiencia de Omp 33-36 tuvieron retardos en el crecimiento y se redujo en ellas de manera significativa la capacidad de adherencia, invasión y citotoxicidad indicando que este grupo de proteínas juegan un rol importante para el crecimiento y supervivencia de la bacteria. La proteína CarO juega también un rol importante en la resistencia a carbapenémicos en *A. baumannii*, se observó que la expresión de la misma retrasa la infiltración de neutrófilos a pulmón vía atenuación de respuesta inflamatoria en tráquea y pulmones, permitiendo proliferación bacteriana y resultando en neumonía severa. (1)

### **3.1.5.2 ENVOLTURA CELULAR (LIPOPOLISACARIDO Y CAPSULA).**

El lipopolisacárido (LPS), un componente de la pared celular de los patógenos Gram negativos, es uno de los factores de virulencia de *A. baumannii*, involucrados en múltiples pasos del proceso infeccioso. Este es importante también para la resistencia en el suero humano y le confiere una ventaja de supervivencia *in vivo*. También puede provocar una respuesta inflamatoria en modelos animales. El antígeno polisacárido O junto al pili, puede promover una mayor adherencia a las células del huésped como primer paso para la colonización. 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 pro-apoptóticas 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. Adicionalmente al LPS, otro de los factores de virulencia más importantes es la capsula, estructura que rodea la superficie bacteriana. Esta estructura compuesta por unidades de carbohidratos densamente empaquetados, crea una barrera contra las condiciones ambientales como la desinfección y la desecación y las reacciones del sistema inmune como la fagocitosis, también protege contra algunos antimicrobianos. A pesar de la variedad de carbohidratos en *A. baumannii* (cerca de 100 variedades distintas), la cápsula es efectiva para la supervivencia del patógeno durante el proceso de invasión y para su habilidad de crecimiento en suero. (1, 14, 19)

### **3.1.5.3 ENZIMAS**

Se considera a las fosfolipasas como factores de virulencia adicional de *A. baumannii*, estas son enzimas hidrolíticas cruciales y poseen actividad lipolítica contra los fosfolípidos de las células del huésped. Mientras que la fosfolipasa D ayuda a *A. baumannii* a persistir en sangre, la fosfolipasa C es toxica para las células epiteliales. Recientemente se ha descubierto la enzima CpaA, como un factor de virulencia que inhibe la coagulación a través de la activación del factor XII. Cuenta con vesículas en la membrana externa que contienen diferentes proteínas (proteasas, fosfolipasas, superóxido dismutasa y catalasa) las cuales le confieren mayor virulencia, al ser secretadas en el sitio de infección acelerándola respuesta inmune innata local ocasionando daño tisular, además de favorecer la formación de biofilm en superficies abióticas. (1, 20)

### **3.1.5.4 COMPOSICION DEL POLISACARIDO CAPSULAR Y RESISTENCIA A MEMBRANA EXTERNA A LA DESECACION Y DESINFECCION**

La resistencia a la desecación o la persistencia en ambientes secos, permite a las cepas de *A. baumannii* sobrevivir hasta 100 días. Esto se relaciona a que posee polisacáridos capsulares rodeando por completo la célula bacteriana y proporcionándole defensa contra la desecación. Se ha visto que la resistencia influye también en la composición lipídica de la membrana externa que posee. De manera adicional *A. baumannii* ha mostrado poseer una bomba activa de expulsión de clorhexidina, un antiséptico usado contra una amplia variedad de bacterias que funciona a través de la ruptura de las membranas celulares. La Acel (proteína de eflujo de clorhexidina de *Acinetobacter*, es responsable de este mecanismo, posiblemente provocado ante ambientes hostiles para la bacteria. Por otro lado, el etanol promueve el crecimiento y la virulencia de *A. baumannii*. (1)

### **3.1.5.5 PRODUCCION DE BIOFILM Y PERCEPCION DEL QUORUM**

De entre todos los factores de virulencia, la formación de biofilm se ha convertido en la característica de patogénesis más importante para *A. baumannii*, otorgándole la multiresistencia. Por definición los microfilms son micro comunidades de bacterias embebidas en una sustancia extracelular lo cual además les propicia resistencia ante factores hostiles como la desecación, depuración por el sistema inmune y los antibióticos. El biofilm de manera adicional, regulan la interacción patógeno-huésped. La

mayoría de cepas de *A. baumannii* poseen un sistema de pili llamado Csu, el cual constituye una red de moléculas que influye en la expresión génica y permite la elaboración de una capsula protectora en respuesta a la exposición a los antibióticos. Este sistema también media la formación de pili para facilitar la unión a la célula huésped. Otro sistema, el GacSA puede afectar la expresión del sistema Csu y por lo tanto tiene influencia en la capacidad del patógeno para producir biofilm. Las proteínas BapAb (proteínas asociadas a la producción de biopelícula de *A. baumannii*) son características de esta bacteria y le otorgan capacidad para agregarse y crear la biopelícula en respuesta a estímulos estresantes. Otra clase de proteínas Bap, las BLP-1 y BLP-2 las cuales contribuyen a la maduración del biofilm. Muchos reportes sugieren que la percepción del quorum juega un rol preponderante en la formación de biofilm. Este constituye un modo de comunicación entre bacterias para mantener la densidad de la población, usualmente a través de la producción de moléculas de señalización conocidas como auto inductores. A través de esta señal, se comunica con bacterias vecinas para responder en forma grupal a los cambios ambientales. La percepción del quorum de *A. baumannii* incluye el inductor Abal, el cual es codificado por el gen *abal* y constituye una proteína que funciona como productora de señales mientras que su receptor AbaR funciona como la proteína receptora. (1, 21).

### **3.1.5.6 MOTILIDAD**

La motilidad bacteriana contribuye a la capacidad infecciosa y el aumento de la virulencia de algunas bacterias. *A. baumannii* no posee flagelos y por lo tanto se considera no motil. Sin embargo, estudios muestran que este microorganismo puede sobrevivir durante las infecciones y puede distribuirse por superficies a través de movimientos similares a contracciones, las cuales se ven facilitadas por la producción de pili de tipo IV. Adicionalmente, estos pili son también responsables de la formación de biofilm y la transferencia de genes. Además, se sabe que *A. baumannii* se movilizan de esta manera a través de superficies inertes y no inertes a través de otro mecanismo llamado movilidad asociada a superficies. Este tipo de movilidad requiere también de los pili tipo IV, percepción del quorum, producción de lipo-oligosacáridos y de 1-3 diaminopropano, los cuales median las señales necesarias para efectuar este movimiento. Por otro lado, la invasión de *A. baumannii* 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. (1, 22)

### **3.1.5.7 SISTEMA DE ADQUISICION DE MICRONUTRIENTES**

Otro de los principales factores determinantes de la supervivencia de *A. baumannii* es la habilidad de secuestrar nutrientes del huésped, incluyendo hierro, manganeso y zinc. El principal mecanismo empleado por *A. baumannii* para capturar hierro involucra la producción de sideróforos (proteínas de alta afinidad y quelantes de hierro). De manera adicional, este patógeno, posee transportadores y receptores para el consumo de hierro como FecA y FecI los cuales le permiten utilizar el heme. *A. baumannii* también posee un sistema de barrido de zinc, consistente en el transportador ZnuABC y la enzima ZigA GTP-asa, el primero asegura el consumo intracelular de zinc, mientras que el segundo es responsable de su metabolismo. También *A. baumannii* tiene la capacidad de evadir a la calprotectina, una proteína del sistema inmune que emplea zinc, manganeso y iones divalentes para inhibir el crecimiento celular. Se cree que un transportador perteneciente a la familia de las proteínas de resistencia asociadas a macrófagos (NRAMP), facilita la acumulación de manganeso y el crecimiento en presencia de calprotectina. (1)

### **3.1.5.8 SISTEMAS DE SECRECION DE PROTEINAS**

En *A. baumannii*, la secreción de proteínas desde las estructuras de la superficie celular permite la interacción del patógeno con el ambiente y la célula huésped y de esta manera representa atractivos blancos de tratamiento. El primer sistema descrito fue el Ata (auto transportador trimérico) que media la unión de los componentes de la matriz, particularmente el colágeno, y esto se encuentra implicado en la formación y mantenimiento de biopelícula y en la virulencia. *A. baumannii* también emplea el sistema de secreción tipo II (T2SS) para exportar múltiples proteínas efectoras. En este proceso de secreción que involucra dos pasos, la vía de secreción general (Sec) o el sistema Tat (Arginina gemela) entrega proteínas con una señalización N-terminal a través de la proteína de membrana interna del patógeno. T2SS incluye CpA, LipA y LipH, mientras que LipA y LipH son lipasas que son esenciales para la utilización de lípidos exógenos y CpA es una endopeptidasa que degrada

fibrinógeno y factor V en un mecanismo dependiente de Zinc, influido negativamente por las vías que conducen a la coagulación. (1)

Como muchas bacterias Gram negativas, *A. baumannii* codifica el sistema de secreción tipo VI (T6SS), un complejo de secreción multicomponente capaz de inyectar toxinas a otras bacterias a través de contacto directo, de esta manera contribuyendo a las infecciones polimicrobianas. T6SS también puede atacar otras bacterias, produciendo endonucleasas, hidrolasas de peptidoglucano o toxinas activas de la membrana celular. Los aislamientos que más producen el sistema de secreción T6SS se aíslan con más frecuencia de pacientes inmunocomprometidos. (1)

### **3.1.6 RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE ACINETOBACTER BAUMANNII.**

Intrínsecamente resistente a antibióticos comúnmente empleados como amino penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación, *A. baumannii* posee una notable habilidad para adquirir resistencia a otros agentes antimicrobianos y de esta manera responder a cambios en la presión que ejerce el ambiente. Dentro de las beta-lactamasas, ampC (cefalosporinasa) es la predominante en *A. baumannii*. Para patógenos susceptibles, el tratamiento de primera línea lo constituyen los carbapenémicos como el imipenem, meropenem y doripenem, mientras que el imipenem históricamente fue considerado el tratamiento de elección para neumonía asociada a ventilador producida por este microorganismo. Los porcentajes de curación de este fármaco para esta patología en específico va del 57% al 83%. Los carbapenémicos 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. La resistencia a carbapenémicos para *A. baumannii* ha aumentado de manera dramática alrededor del mundo, por ejemplo, en Latinoamérica se han reportado 40% cepas resistentes, lo que lleva a optar por antibióticos alternativos. De estos la colistina (polimixina E) y polimixina B, son empleados para tratar neumonía nosocomial, bacteremia y meningitis por *A. baumannii*. La mayor limitación de colistina es sus los altos índices de nefrotoxicidad y neurotoxicidad, así como la baja penetración a tejido pulmonar. Otra alternativa es minociclina, para la cual se han reportado éxito clínico en el caso de neumonía asociada a ventilador e infecciones de piel y tejidos blandos. Tigeciclina, una alternativa para cepas de *A. baumannii* tanto MDR como XDR, ha sido empleada con índices de éxito variables. A pesar de actividad in vitro razonable, de este

agente en contra de *A. baumannii*, la información es limitada, específicamente en el caso de neumonía asociada a ventilador y bacteremia, los resultados son inferiores con respecto a otros antibióticos. Una alternativa interesante es el inhibidor de beta-lactamasa sulbactam, el cual posee actividad antimicrobiana directa en contra de *A. baumannii*; aunque la principal desventaja de su uso es que solo se encuentra disponible en combinación con ampicilina en los Estados Unidos, lo que implica que se requiere de mayor información para el empleo de esta co-formulación. (1, 23, 24, 25)

El tratamiento en combinación se emplea de manera frecuente en infecciones para *A. baumannii* como una estrategia para aumentar la cobertura antibiótica antes de conocer los resultados de susceptibilidad, a fin de reducir los índices de resistencia y mejorar las condiciones clínicas del paciente. Se han empleado combinaciones de fármacos donde se observa disminución de la mortalidad o mayor erradicación bacteriana, por ejemplo: polimixina B con carbapenémico, rifampicina o ampicilina-sulbactam, rifampicina con colistina o sulbactam con cefepime, carbapenémico, amikacina o rifampicina. De manera alternativa se ha empleado tigeciclina con colistina y carbapenémico con colistina (quizá la combinación más empleada). (1)

### **3.1.6.1 BETA-LACTAMICOS**

El mecanismo más prevalente de resistencia de *A. baumannii* a beta-lactámicos es a través de hidrólisis por beta-lactamasas; las cuatro clases de éstas enzimas de acuerdo a la clasificación de Ambler fueron descritas en este organismo. Se describen brevemente cada una. (1)

#### **3.1.6.1.1 ENZIMAS DE LA CLASE A DE AMBLER**

Las betalactamasas de clase A son enzimas dependientes de serina que inhiben el clavulanato o el tazobactam. Hidrolizan todas las penicilinas y cefalosporinas con la excepción de cefamicinas. Entre las enzimas de clase A de *A. baumannii* se encuentran CTX-M, GES, PER, SCO, SHV, TEM y VEB, algunas como CARB-10, CTX-M-2, CTX-M-15, GES-14, PER-1, PER-7 y SHV-5 son betalactamasas de espectro extendido (BLEES). Se han detectado algunas enzimas con actividad hidrolítica como GES-11. En 2010 se reportó por primera vez la presencia de la carbapenemasa de clase A producida por *Klebsiella pneumoniae* (KPC) en *A. baumannii* en un hospital universitario de Portugal. En un

meta-análisis reciente en pacientes con infección por *A. baumannii* en pacientes quemados, la prevalencia de KPC fue cerca del 16%. Los portadores de KPC son usualmente patógenos MDR y el tratamiento antibiótico estándar es inefectivo con altas tasas de mortalidad. (1)

#### **3.1.6.1.2 ENZIMAS DE LA CLASE B DE AMBLER**

Son metalo-betalactamasas (MBL) dependientes de zinc, que hidrolizan de manera eficiente todas las beta-lactamasas incluyendo carbapenémicos, pero no aztreonam y no son inhibidas por queladores de metal como EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y el ácido dipicolínico. La más relevante de entre las metalo-beta-lactamasas es la NMD-1, siendo identificada la primera cepa de *A. baumannii* productora en el 2011 en China, desde entonces se ha reportado en hospitales de todo el mundo. Además de NMD, están también la VIM, GIM, SIM e IMP. La mayoría de los genes MBL en *A. baumannii* yacen en los integrones clase 1, los cuales de manera simultánea contienen otros genes de resistencia, como los de resistencia a aminoglucósidos. Las cepas que poseen estos integrones suelen ser más resistentes y además tienden a transferir esta resistencia a otras cepas. (1)

#### **3.1.6.1.3 ENZIMAS DE LA CLASE C DE AMBLER**

También conocidas como cefalosporinasas derivadas de *Acinetobacter* (ADCs), estas cefalosporinasas codificadas de manera cromosómica son intrínsecas a todas las cepas de *Acinetobacter baumannii*. Estas median la resistencia a cefamicinas, cefalosporinas, penicilina e inhibidores de beta-lactamasa, pero no son afectadas por inhibidores de betalactamasa como son clavulanato y sulbactam. A diferencia de otros gram negativos, *A. baumannii* no induce la expresión de AmpCs. La sobreexpresión usualmente es mediada por la inserción de la secuencia IS<sub>Aba1</sub> en el sitio antes de la secuencia de los genes AmpC, aumentando la resistencia a cefalosporinas de espectro extendido. Cefepime y carbapenémicos parecen ser estables ante la presencia de estas enzimas. (1)

#### **3.1.6.1.4 ENZIMAS DE LA CLASE D DE AMBLER**

Las beta-lactamasas de la clase D, o también llamadas oxacilinasas (OXAs), son dependientes de serina y comúnmente hidrolizan oxacilina mucho más rápido que bencilpenicilina, de ahí su nombre. Se han descrito cerca de 400 tipos de enzimas tipo OXA, de las cuales muchas son carbapenemasas. El primer aislamiento de una carbapenemasa de clase D, en *A. baumannii* fue en 1985, donde fue

aislada de un hemocultivo en un paciente de Escocia y se le dio el nombre de ARI-1, el cual es actualmente referido como OXA-23. Esta enzima esta actualmente diseminada en todo el mundo y la inserción de la secuencia IS*Aba1* y el promotor blaOXA-23 se asocia además con su sobreexpresión. *A. baumannii* de manera natural produce OXA-51 cromosómica a bajo nivel y la adquisición del promotor IS*Aba1*, puede conllevar a elevar la concentración mínima inhibitoria (MIC) para carbapenémicos. En un estudio efectuado en Tailandia, en un caso anecdótico, se aisló una cepa de *A. baumannii* con expresión de OXA-23, VIM-2 y NDM-1, demostrando la versatilidad de estas enzimas. (1)

### **3.1.6.1.5 MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETA-LACTAMICOS NO ENZIMÁTICOS**

Los principales mecanismos de resistencia a beta-lactámicos no enzimáticos son el cambio en las proteínas de membrana externa y las bombas de eflujo. La pérdida de la porina de 29 kDa, CarO, se asoció a la resistencia a imipenem y meropenem. También se reporta el papel de otras porinas como OmpA, Omp33, OprB, Omp25, OprC, OprD y OmpW. Las bombas de eflujo juegan un rol preponderante en la resistencia a beta-lactámicos en *A. baumannii*. La familia de bombas de expulsión AdeABC que pertenecen al sistema RND (Resistance-nodulation-division) es la mejor estudiada y tiene un amplio número de sustratos como beta-lactámicos, aminoglucósidos, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclinas, fluoroquinolonas y trimetoprim. AdeABC tiene tres subestructuras: una proteína de membrana externa (adeC), un transportador multifármacos (adeB) y una proteína de fusión (adeA). Esta bomba es codificada cromosómicamente por el sistema TC con un sensor con función de quinasa (AdeS) y un regulador de respuesta asociado (AdeR). En caso de una mutación puntual o inserción de la secuencia IS*Aba1* se produce un aumento en la expresión de AdeABC. (1)

### **3.1.6.2 TETRACICLINAS Y GLICILCICLINAS**

Similar a otros organismos Gram negativos, la resistencia a tetraciclinas en *A. baumannii* ocurre vía bombas de expulsión dependientes de energía, con un menor porcentaje de esta resistencia debida a alteraciones ribosomales. Las bombas de expulsión de tetraciclina se agrupan en dos: bombas RND, las cuales no son específicas y las bombas TetA las cuales confieren resistencia a tetraciclinas, pero

no a minociclina ni doxiciclina y las TetB que resultan en resistencia a minociclina y tetraciclina, permaneciendo tigeciclina activa. La estructura general de las RND incluye tres partes, nombradas: AdeA, AdeB y AdeC en *A. baumannii*. Estas representan de manera respectiva la fusión con la membrana, el transportador multifármaco y los elementos de membrana externa. Otra familia derivada de las RND, las AdeIJK, pueden contribuir a la expulsión de tetraciclinas. (1)

De acuerdo a estudios de muchos países, las bombas AdeABC y el sistema de expulsión AcrAB-TolC se observó en aislamientos resistentes a tigeciclina. Tigeciclina tiene un espectro mayor comparado con tetraciclinas, tiene una buena penetración y es estable contra muchos mecanismos de resistencia a tetraciclinas incluyendo las bombas de eflujo, y la protección ribosomal (TetO y TetM). La resistencia a minociclina por *A. baumannii* es rara y ha sido atribuida a *tetM*, un gen de protección ribosomal. Este gen posee homología casi del 100% con el gen de *S. aureus* y puede representar un mecanismo de resistencia transferida entre estos dos patógenos. El gen *tetM* codifica una GTPasa que puede promover la liberación de tetraciclina del ribosoma bacteriano por un mecanismo dependiente de GTP, y se ha observado que este gen puede diseminarse. (1)

### 3.1.6.3 TETRACICLINAS

La emergencia de resistencia a fluoroquinolonas en *A. baumannii* resulta de mutaciones en la ADN girasa y la ADN topoisomerasa IV, codificados por los genes *gyrA* y *parC* respectivamente. Estas mutaciones afectan las regiones QRDR (regiones determinantes de resistencia a fluoroquinolonas) de las enzimas blanco, que producen la sustitución de Ser 83 y Gly 81 en *gyrA*, y Ser 80 y Glu 84 en *parC*. Estas mutaciones disminuyen la afinidad por las fluoroquinolonas al complejo enzima-ADN. La resistencia clínicamente significativa a fluoroquinolonas puede ser obtenida con una única mutación en *gyrA* lo cual sugiere que la topoisomerasa IV de ADN puede ser un objetivo secundario de las fluoroquinolonas. Se ha visto que un nivel moderado de resistencia a fluoroquinolonas es debido a bombas de eflujo cromosómicas. Los inhibidores de bombas de eflujo pueden revertir el fenotipo de mutiresistencia mostrado por *A. baumannii*. Las quinolonas son el principal objetivo de las bombas de expulsión AbeM, lo cual resulta en cambios en la MIC clínicamente significativos a ciprofloxacino y norfloxacino. (1)

#### **3.1.6.4 AMINOGLUCOSIDOS**

La resistencia a aminoglucósidos de *A. baumannii* resulta de la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AMEs), las cuales pueden ser categorizadas en varios grupos con acciones clínicas distintas, que son también conocidas como enzimas modificadoras de grupo amino o hidroxil: incluyendo acetiltransferasas, metiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas. Dichas AMEs alteran los grupos funcionales de los aminoglucósidos, reduciendo su capacidad de unión a los sitios de unión ribosomales. Los AMEs pueden ser codificados por plásmidos o por cromosomas. La acción de las AMEs es selectiva para cada grupo de aminoglucósido. *A. baumannii* puede producir combinaciones de AMEs, entre algunas de ellas se encuentran: AAC(3)-Ia, ANT(2')-Ia y ANT (3'')-Ia. (1, 26).

Otro mecanismo de resistencia a aminoglucósidos es la producción de genes de metilación a 16S ARNr: *arma*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC* y *rmtD*, los cuales alteran los sitios de unión para aminoglucósidos dentro de la subunidad ribosomal 30s. A diferencia de las AMEs, las metilasas inducen altos niveles de resistencia a través de aminoglucósidos de utilidad clínica incluyendo gentamicina, tobramicina y amikacina. Además, los aminoglucósidos también son afectados por las bombas de eflujo. Gentamicina es blanco de las bombas AdeABC y AbeM, mientras que estas mismas son menos eficientes en la expulsión de aminoglucósidos hidrofílicos como amikacina o kanamicina. (1).

#### **3.1.6.4 MACRÓLIDOS**

Mientras que azitromicina muestra actividad variable en contra de algunos aislado de *A. baumannii*, esto no parece significativo para claritromicina y eritromicina. Hay solo reportes en la literatura de tratamiento exitoso para infecciones por *A. baumannii* con macrólidos, Una investigación reciente en Japón ha arrojado que los macrólidos son sustratos importantes de un complejo de transporte tripartita transmembrana, encontrado tanto en la membrana externa como en la interna conocido como el complejo MacA-MacB-TolC. (1)

#### **3.1.6.5 POLIMIXINAS**

Polimixina E, también conocida como colistina, es un antibiótico perteneciente a la familia de las polimixinas, introducido al mercado en los años 50, debido a su potencial daño a nivel renal, fue

prohibido en muchos países. Sin embargo, debido a la rápida emergencia de *A. baumannii* resistente a múltiples antibióticos incluyendo carbapenémicos, se ha empleado nuevamente. Sin embargo, la resistencia este antibiótico está en aumento reportándose las tasas más altas en India (53%), Irán (48%), España (40.7%) y Corea (30%). (1, 27).

El mecanismo principal de resistencia a colistina es codificado vía cromosómica e involucra: 1) la adición de fosfoetanolamida (PetN) al lípido A de la membrana externa alterando su estructura, B) mutación de genes encargados en la síntesis del lípido A, lo que conlleva a su pérdida total, C) expresión reducida de proteínas necesarias para la estabilidad de la membrana externa y D) expresión deficiente de la síntesis de los cofactores de Lipopolisacárido (LPS). Las polimixinas son compuestos anfipáticos que inicialmente interactúan con los lípidos A cargados negativamente (componentes del LPS). La resistencia de *A. baumannii* se asocia a alteraciones del operón *pmrCAB*. El gen *pmrC* codifica para una transferasa de PetN y los genes *pmrA* y *pmrB* codifican para un sistema TS. Las mutaciones en el *PmrAB* inducen sobreexpresión del *pmrC*, lo que conlleva a la modificación del lípido A con resistencia a colistina. *A. baumannii* puede también adquirir resistencia por mutaciones espontáneas en la biosíntesis del lípido A. Si los genes para la biosíntesis del lípido A, *lpxA*, *lpxC* o *lpxD* se vuelven completamente inactivos, el LPS se pierde, elevando con esto la MIC debido a la falta de interacción de este fármaco con el LPS. Recientemente se han descubierto los genes (*lpsB*, *lptD* y *vacJ*) que también contribuyen a la resistencia a polimixinas, estos reducen la fluidez y aumentan la resistencia osmótica de la membrana externa. Los niveles séricos de biotina son importantes para la susceptibilidad a polimixinas, ya que este constituye un cofactor para la síntesis de ácidos grasos y de esta manera mutaciones en la síntesis de este cofactor conllevan resistencia a polimixinas, como ejemplo el gen *lpsB*. En un inicio la resistencia a colistina por *A. baumannii* fue cromosómica, lo cual limita su distribución y diseminaciones rápidas. El gen *mcr-1*, de origen plasmídico, se identificó en *Escherichia coli* en 2015. Este codifica una transferasa (PetN) que contribuye a la resistencia a polimixinas. A la fecha se han identificado *mcr-1.2*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* y *mcr-5*. (1)

### **3.2 SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA (SIRA)**

El Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) fue definido desde 1967. El diagnóstico depende específicamente de los criterios clínicos ya que no es práctico obtener mediciones directas



del daño pulmonar por muestras de tejido en la mayoría de los pacientes, además no es posible las muestras de la vía aérea distal o muestras sanguíneas no son útiles para el diagnóstico. El SIRA se origina más comúnmente en el contexto de neumonía (bacteriana o viral fúngica es menos común), sepsis de origen no pulmonar (con focos en peritoneo, tracto urinario, piel y tejidos blandos), broncoaspiración y lesiones traumáticas directas sobre la vía aérea, aunque también puede originarse menos comúnmente por otras patologías. Se estima una incidencia anual en Estados Unidos de 190,000 casos de SIRA, con una mortalidad del 38.5%. Se observa a nivel de epitelio respiratorio, la presencia de permeabilidad aumentada a líquidos y proteínas a través del endotelio alveolar, lo cual conlleva a edema en el intersticio, después el edema se transloca a los alveolos, a menudo facilitado por daño a la pared del epitelio. El aumento en la permeabilidad a fluido, proteínas y glóbulos rojos resulta en acumulación de estos al espacio alveolar, lo cual es la marca distintiva del SIRA. El tratamiento del SIRA se enfoca en el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones desencadenantes, soporte respiratorio (incluyendo uso de oxígeno suplementario y ventilación con presión positiva), vigilancia de soluciones parenterales y soporte general, como nutrición suplementaria. Como principio general, cuando se prescriben antibióticos para infecciones pulmonares, se debe considerar la concentración mínima inhibitoria (MIC) del patógeno a tratar, tener presente los patógenos causantes y la resistencia que pueden presentar, la penetración a tejido pulmonar y la velocidad con la que lo hace. Las infusiones continuas pueden aumentar el tiempo que dura la concentración sobre la MIC y han demostrado mejores resultados con ciertos antibióticos. El tratamiento de elección, es el adecuado soporte ventilatorio, que se ayuda con las siguientes medidas: el ajuste adecuado de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y del volumen corriente ( $V_{ti}$ ), el empleo de bloqueo neuromuscular, el decúbito prono, la ventilación no invasiva; así como también existen tratamientos de rescate como son: glucocorticoides, vasodilatadores pulmonares, modos de ventilación alterativa y la oxigenación por membrana extracorpórea. (28)

### **3.2.1 CRITERIOS DIAGNOSTICOS Y CLASIFICACION DE SIRA**

En 1994 se establecieron los criterios diagnósticos, los cuales fueron actualizados en el consenso de Berlín en 2012. Éstos se dividen en cuatro apartados, comprendiendo 1) criterio de tiempo: insuficiencia respiratoria en un lapso menor a una semana por una afectación conocida o el inicio/empeoramiento de síntomas respiratorios; 2) criterio por origen: insuficiencia respiratoria no

explicada por la alteración en la función cardíaca o sobrecarga hídrica; 3) criterio por imagen: opacidades bilaterales en la radiografía de tórax no explicadas por derrame, colapso o nódulos y 4) criterios por la oxigenación: cociente entre la relación Presión arterial de Oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y la Fracción Inspirada de Oxígeno (FiO<sub>2</sub>), lo cual además del diagnóstico se emplea para clasificación en leve si esta entre 201 a 300 milímetros de mercurio (mmHg), moderada si es entre 101 a 200 mmHg y severa igual o menor a 100 mmHg. (28)

### 3.3 SARS-COV-2

En diciembre de 2019, una serie de casos de neumonía de causa desconocida apareció en Wuhan, China. Varios días después el virus se identificó como un nuevo coronavirus beta y se denominó oficialmente SARS-CoV-2. La enfermedad que ocasiona este agente fue denominada en un principio como *2019-nCoV* o nuevo coronavirus 2019, aunque actualmente en todo el mundo se conoce como COVID-19 (CO: corona, VI: virus, D: enfermedad; 2019). Al 9 de febrero la Organización Mundial de la Salud reporta 105,429,382 casos confirmados de SARS-CoV2 y 2,302,614 defunciones. (29, 30).

El coronavirus, que recibe su nombre por el revestimiento en forma de corona que lo rodea, es un virus ARN de cadena simple y de sentido positivo. Los coronavirus se dividen en cuatro géneros: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gamacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, de acuerdo a sus características genómicas. SARS-CoV-2 pertenece a los *Betacoronavirus*, al igual que el SARS-CoV y el MERS-CoV. Estos poseen una homología del 80%. Estudios sugieren que el SARS-CoV-2 originado en Wuhan es un virus recombinante probablemente resultado de una recombinación natural. (31). SARS-CoV-2 posee una envoltura, que le confiere una forma elíptica, redonda o pleomórfica. Su diámetro va de 60 a 140 nm. El SARS-CoV-2 es sensible a la luz ultravioleta y al calor, puede ser inactivado a 56°C por 30 minutos. Los solventes de lípidos, como el ácido etanoico, el etanol al 75%, los desinfectantes que contienen cloro, el ácido peroxiacético y el cloroformo pueden desintegrar el virus. Sin embargo, clorhexidina no puede hacerlo de manera efectiva. (30)

Este virus posee una proteína S1 (proteína pico) en forma de trímero, que posee un dominio de unión a receptor (RBD), el cual reconoce como propio al receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2), el cual está distribuido en pulmón, riñón, corazón, hígado y otros órganos, esto permite introducir endosomas que contienen proteasas, como la TMPRSS2 y enzimas lisosomales (las cuales permiten la diseminación acelerada y la generación de síntomas severos con altos índices de

mortalidad) y posteriormente la fusión tanto de membranas de fusión y lisosomales del virus a la célula huésped. (31, 32).

### **3.3.1 MANIFESTACIONES CLINICAS**

De acuerdo con las manifestaciones clínicas, los pacientes pueden ser incluidos en cinco tipos:

asintomático, leve, común, severo y crítico. Se estima que más del 80% de los pacientes se presentan con fiebre, el 80% se presentan con accesos de tos, el 30% de los pacientes tienen disnea y 10% cursan con dolor muscular, así como cefalea, dolor faríngeo, diarrea y náusea. Se ha visto que hasta el 60% de los pacientes son asintomáticos o son clasificados como leves en pacientes con prueba de detección de ARN positiva, lo cual dificulta la prevención y el control de la enfermedad. (31)

### **3.3.2. RT-PCR Y DETECCION POR IMAGEN DE INFECCIONES POR SARS-CoV-2**

Se emplea la reacción en cadena de polimerasa vía transcriptasa reversa (RT-PCR) para detectar los ácidos nucleicos virales. El diagnóstico puede llevarse a cabo con la presencia de estos, en sangre, muestras faríngeas, lavado bronco-alveolar o esputo. Se considera que los pacientes pueden ser egresados del medio hospitalario con dos pruebas de RT-PCR negativas, con separación de por lo menos 24 horas entre ellas. Sin embargo, este procedimiento debe ser comprobado dado los falsos positivos/negativos. (31).

Si bien la RT-PCR permanece como el método diagnóstico definitivo, la tomografía axial computarizada (TAC) es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de cambios en la enfermedad. Los hallazgos más comunes son: opacidades en vidrio deslustrado (56.4%) y las opacificaciones bilaterales irregulares (51.8%). De acuerdo a un reporte, 157 (17.9%) de los 877 pacientes con enfermedad no severa, no presentaron alteraciones en la TAC; y de los 173 casos de enfermedad severa, 5 (2.9%) no tenían ninguna alteración. Otros hallazgos incluyen consolidación, opacidades lineales, patrón en “*crazy-paving*” (imagen en vidrio deslustrado con engrosamiento septal lobulillar) y engrosamiento de la pared bronquial. (31).

### **3.3.3. DETECCION POR LABORATORIO DE INFECCIONES POR SARS-CoV-2**

En cuanto a las pruebas de laboratorio, se ha observado linfopenia hasta en el 83.2% de los pacientes, 36.2% trombocitopenia y 33.7% tenían leucopenia. Se han reportado también niveles elevados de ALT, AST, CPK, creatinina séricos y dímero D. Pacientes con enfermedad severa pueden aumentar de manera significativa el dímero D (dos veces), proteína C reactiva (PCR) y calcitonina, en comparación con pacientes con enfermedad leve. La procalcitonina sérica puede no estar modificada en fases iniciales de la enfermedad, pero puede aumentar de manera gradual conforma avanza, convirtiéndolo en un potencial marcador pronóstico. Los niveles séricos de interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interleucina 7 (IL-7), factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón alfa, proteína quimo atrayente de monocitos 1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-A y el factor de necrosis tumoral en pacientes con COVID-19 severa, fueron reportados más elevados que en pacientes con la forma leve. Los niveles de linfocitos T CD4, T CD8 y células “*natural killer*” en pacientes con la variante severa fueron menores que en pacientes con la enfermedad leve, sugiriendo que la enfermedad implica cierto grado de inmunosupresión. (31)

### **3.3.4 NEUMONIA POR SARSCOV-2: CUADRO CLINICO.**

La COVID-19 ha ocasionado casos de enfermedad severa en todo el mundo y su capacidad de transmisión de humano a humano le ha conferido el término de problema de salud pública. Los síntomas son similares a la infección por virus de la influenza (fiebre, tos, dolor faríngeo), y los brotes están ocurriendo durante la estación del año, donde enfermedades como influenza, virus sincicial respiratorio y otros son prevalentes. Aunque la mayoría de los pacientes cursan con síntomas moderados y un recuperación rápido, algunos desarrollan el síndrome respiratorio agudo asociado a COVID-19 (CARDS). En contraste con al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (ARDS), el CARDS se caracteriza por hipoxemia asociada a una distensibilidad pulmonar conservada hasta el desarrollo de fases más avanzadas. Los pacientes pueden desarrollar una hipoxemia “silente” en fases tempranas. También esta patología se puede presentar como dos subtipos: tipo H (mayor elastancia, como en el ARDS) o tipo L (menor elastancia). Mas a menudo el tipo L, precede al tipo H, el cual de

manera infrecuente aparece como la forma primaria y severa de la neumonía por SARS-CoV-2. La marca distintiva del CARDS, es la disociación ventilación-perfusión con presencia de áreas de espacio muerto sobre las áreas en que se están formando los corto-circuitos. Aunado a esto se ha observado alteración en la regulación del sistema inmune que conlleva a un estado inflamatorio de elevada magnitud que produce un desenlace fatal. (33,34)

#### **3.3.4.1 NEUMONÍA POR SARS-CoV-2: LABORATORIO E IMAGEN**

Al igual que la neumonía por otros agentes etiológicos, la neumonía por SARS-CoV-2 presenta síntomas después de un periodo de 1 semana aproximadamente, sin embargo a diferencia de ellas, las diferencias en los estudios de imagen (en particular tomografía), son más marcadas (opacidades en vidrio deslustrado) y estos cambios radiológicos son más acelerados; también la presencia de linfopenia y neutrofilia (diferencia no significativa), se presentan con mayor tendencia en la COVID-19 aunque al igual que en el caso de elevación de IL-6 y PCR (proteína C reactiva), se ven también en las otras neumonías, siguiendo el curso de todo proceso infeccioso, en el que se desencadena una respuesta inmune rápida y severa con depleción linfocitaria. Se ha observado un aumento mayor de neutrófilos con la severidad de la neumonía en COVID-19. Tanto ALT (alanino-aminotransferasa), AST (aspartato-amino-transferasa) y GGT (gama-glutaril-transpeptidasa) son significativamente más elevadas en infección por SARS-CoV-2 que, en pacientes con neumonía por otra causa, sugiriendo que el daño hepático agudo es más frecuente en los primeros. Además, se ha visto aumento de la LDH en mayor magnitud en pacientes con COVID-19 que en otras neumonías. (33)

#### **3.4 COINFECCIONES BACTERIANAS EN PACIENTES CON COVID-19**

Las coinfecciones y las superinfecciones son frecuentes en pacientes con infecciones virales. De acuerdo a estudios clínicos, de laboratorio y epidemiológicos, las coinfecciones secundarias o bacterianas pueden incrementar de manera significativa la mortalidad. Es sabido que las infecciones virales pueden debilitar la inmunidad del huésped, permitiendo la coinfección virus bacteria. (36)

Se tiene evidencia que las infecciones virales pueden causar destrucción histológica y funcional en el tracto respiratorio de pacientes, a medida que se propaga. Dependiendo del tipo de virus, los

resultados en las alteraciones histopatológicas pueden ser distintas en sus formas leves o formas severas. Estos cambios perjudiciales, incluyen alteración en la secreción de moco, muerte celular, hiperplasia, disminución de la depuración de moco, intercambio de oxígeno reducido y alteración en la secreción de surfactante pulmonar. Cada uno de estos efectos, es causado por varios mecanismos moleculares, dependiendo del tipo de virus, especies bacterianas, así como del grado de respuesta inmune del huésped hacia la bacteria o al virus. Se ha observado que las infecciones virales promueven la colonización bacteriana de la vía aérea a través de diversos mecanismos. Se ha descubierto, por ejemplo, que la neuraminidasa (enzima del virus de influenza), se une al receptor de la célula huésped y actúa como un adherente a la célula bacteriana, debido a su habilidad de sialidasa que modifica las moléculas de carbohidrato de las células epiteliales del huésped. Esta enzima también es capaz de aumentar la probabilidad de adherencia bacteriana a las células del huésped a través de la estimulación del factor de crecimiento transformante beta (TFG-B), que estimula la producción de integrinas y fibronectina, los cuales poseen función como receptores de bacterias. (35)

En el caso de infección por SARS-CoV-2, se observó que el aumento en los niveles de biomarcadores y de citocinas inflamatorias relacionadas a las coinfecciones bacterianas, ocasionan alteración en la regulación del sistema inmune. También, como se mencionó previamente, la infección por SARS-CoV-2 puede dañar las células y la estructura pulmonar, lo cual permite la adhesión, crecimiento y proliferación bacteriana. Otro factor para la coinfección es el empleo no indicado de antibióticos, que contribuye a las coinfecciones por patógenos multidrogo-resistentes lo que contribuye indirectamente al aumento de la mortalidad. A pesar de la evidencia y relevancia clínica que implican las coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19, se considera que estas en la mayoría de los casos son indeterminadas. (35)

### **3.5 NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION MECANICA POR *A. BAUMANNII* EN PACIENTES CON COVID-19**

Se ha observado que la presencia de coinfección bacteriana es más frecuente en pacientes con COVID-19 severa y que la mortalidad incrementa. En un estudio efectuado en Wuhan, China que incluía 1,495 pacientes hospitalizados con COVID-19, 102 (6.8%) de ellos tuvieron infecciones

bacterianas secundarias; de estas, el 85.5% fueron aislamientos de Gram negativos, siendo los principales: *A. baumannii* (35.8%), *Klebsiella pneumoniae* (30.8%) y *S. maltophilia* (6.3%). El porcentaje de *A. baumannii* y *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos fueron 91.2% y 75.5%, respectivamente. De entre todos los pacientes con infecciones bacterianas secundarias el 49% fallecieron. En un estudio iraní, de 19 pacientes con infección por SARS-CoV-2, en donde todos tuvieron sobreinfección bacteriana, el 90% (17) fueron a causa de *A. baumannii* (ningún caso con cepas productoras de carbapenemasas) y el 10% (2) se debieron a *Staphylococcus aureus*. Con un promedio de edad de 67 años y una estancia hospitalaria de en promedio 15 días. Se observó que el 95% (18) fallecieron. La resistencia a desinfección, la producción del polisacárido capsular, la formación de biofilm, la capacidad de sobrevivir a superficies secas hasta por 33 días y su adherencia a dispositivos médicos lo convierten en un patógeno con relevancia particular en el caso de coinfecciones bacterianas de pacientes con COVID-19, aunado a esto, su capacidad para adquirir multidrogo resistencia, incluyendo (y con especial importancia), a carbapenémicos. *A. baumannii* se considera el causante del 47% de neumonías asociadas a ventilador en unidades de cuidados intensivos. Frecuentemente tanto los pacientes con COVID-19 severa como los pacientes con neumonía asociada a ventilador por *A. baumannii* presentan los mismos factores de riesgo observados: hipertensión arterial sistémica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Enfermedad Renal Crónica, larga estancia en unidad de cuidados intensivos, falla orgánica y niveles bajos de oxígeno en sangre. Los carbapenémicos son considerados la última opción terapéutica para neumonía asociada a ventilador por *A. baumannii*, sin embargo, desde 1991 cuando se reportó la primera cepa de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB), se ha documentado diseminación mundial. En 2015 en Grecia, el 94.5% de aislamientos de *A. baumannii* fueron resistentes a imipenem, mientras que, en hospitales de Norte América, en el 2008, 58% de las cepas fueron identificadas como CRAB. Una opción terapéutica razonable para estos pacientes, es el empleo de colistina nebulizada, que además de reducir sus efectos adversos a nivel renal y neurológico, se ha visto que en otras coinfecciones virales interactúa negativamente con el componente lipídico de la envoltura nuclear, creando de esta manera, un efecto citopatogénico adicional. Incluso existe una teoría de que las polimixinas forman enlaces de hidrogeno con los residuos de aminoácidos Thr24, Thr 25 y Thr26, los cuales son cruciales para la actividad de proteasa (replicación) de SARS-CoV-2. Finalmente, es

importante considerar, que el aislamiento de *A. baumannii* en pacientes con COVID-19, remarca la necesidad de crear y reforzar las medidas de prevención de coinfecciones. (36, 37, 39)



## **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

*Acinetobacter baumannii* es considerado uno de los patógenos con mayor virulencia y con mayor capacidad para generar resistencia al tratamiento antibiótico administrado. La principal enfermedad que causa y por lo tanto la que cuenta con mayor índice de mortalidad es la neumonía intrahospitalaria, hasta el momento se cuentan con opciones terapéuticas limitadas en el caso de infecciones por cepas con resistencia a carbapenémicos, cuya prevalencia aumenta cada vez más en todo el mundo. A finales del 2019, surgió en el mundo el brote de infecciones por el virus de SARS-CoV-2, el cual tiene capacidad de ocasionar afectación grave en el tejido pulmonar, de diferente magnitud, en el caso más grave con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, lo cual conlleva un aumento exponencial de la morbi-mortalidad. Existen en la literatura diversos reportes sobre los factores que influyen en la incidencia y el desenlace de los pacientes coinfectados por ambas enfermedades; se considera necesario tener información relacionada en nuestro medio a fin de reforzar medidas de prevención, mejorar esquemas de tratamiento, mejorar la atención médica y reducir la morbi-mortalidad asociada a ambas infecciones.

## **5. JUSTIFICACIÓN.**

La neumonía por *Acinetobacter baumannii* conlleva una elevada morbi-mortalidad en pacientes críticamente enfermos y con ventilación mecánica prolongada. El brote neumonía por SARSCOV-2 en nuestro país ocasionó un aumento súbito de hospitalizaciones lo que llevo la creación de áreas de atención diseñadas específicamente para estos pacientes. Está comprobado el daño pulmonar asociado a la infección por SARSCOV2 en los casos severo y critico; el cual contribuye de manera significativa a las coinfecciones pulmonares. De entre ellas la que propicia los índices de morbi-mortalidad más elevados es la causada por *A. baumannii*. La información acerca del comportamiento y los factores de riesgo para esta coinfección contribuiría a fortalecer medidas de tratamiento y prevención a fin de reducir los costos hospitalarios y los que es más importante la mejoría de la sobrevida en estos pacientes.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Qué factores influyen en el desenlace en los pacientes con SIRA severo por COVID-19 que desarrollan además Neumonía por *Acinetobacter baumannii* XDR?

## **7. HIPÓTESIS.**

Dado que se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, no se formula una hipótesis.

## 8. OBJETIVOS.

### 8.1 OBJETIVO GENERAL.

- Describir los factores que influyen en el desenlace de los pacientes con SIRA severo por COVID-19 y neumonía por *Acinetobacter baumannii*.

### 8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Mencionar la incidencia de neumonía por *Acinetobacter baumannii* en con COVID-19 que desarrollan SIRA severo.
- Describir edad, sexo y comorbilidades de los pacientes con SIRA severo secundario a COVID-19 que además desarrollan neumonía por *Acinetobacter baumannii*.
- Describir los perfiles de susceptibilidad de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*.
- Mencionar el tratamiento antibiótico administrado antes de su ingreso y el utilizado posterior a la identificación de *Acinetobacter baumannii*.
- Mencionar tanto el promedio de días de ventilación mecánica, como de estancia hospitalaria de éstos pacientes.

## 9. MATERIAL Y MÉTODOS

### 9.1 UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes hospitalizados con SIRA severo secundario a COVID-19 que además desarrollan neumonía por *Acinetobacter baumannii* XDR del 1 de abril del 2020 al 1 de abril al 2021.

### 9.2 DESCRIPCIÓN GENERAL.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal, en el cual el objetivo es conocer los factores que influyen en el desenlace de los pacientes con COVID-19 que desarrollaron coinfección pulmonar por *Acinetobacter baumannii* XDR. Del 1 de abril del 2020, al 1 de abril del 2021, en el área COVID del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, se recolectó información de los expedientes de los pacientes que desarrollaron Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda Severo por COVID-19 y además neumonía por *Acinetobacter baumannii* XDR, comprendida por sexo, edad, antibiotico recibido antes del aislamiento y el administrado como tratamiento para *A. baumannii* XDR, días de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria, días desde el ingreso hasta el aislamiento, susceptibilidad del mismo, servicio a cargo y curación clínica o defunción. Se llevó a cabo un análisis con estadística descriptiva y medias de tendencia central. La distribución normal se realizó a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). También se emplearon la prueba t de Student, correlación de Pearson, prueba U de Mann-Whitney y la Rho de Spearman. Para el contraste de hipótesis de asociación de empleo la chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher. Se ejecutó un análisis univariado y después uno multivariado obteniendo los Odds Ratio. El nivel de significancia estadística se consideró  $p \leq 0.05$  y el análisis se llevó a cabo mediante IBM SPSS versión 25 para Windows.

### 9.3 PROCEDIMIENTOS.

Se recabó información de expedientes médicos de los pacientes hospitalizados en el área COVID del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI que se contaban con el diagnóstico de SIRA severo por SARS-CoV-2 y que desarrollaron además neumonía por *Acinetobacter baumannii* XDR. Se recabaron datos demográficos, comorbilidades, susceptibilidad del agente bacteriano (tanto

identificación como determinación de la susceptibilidad se llevarán a cabo mediante el sistema automatizado *Vitek 2* en el laboratorio de microbiología), tratamiento empleado, duración del mismo, días de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria y defunción. Con estos datos se llevó a cabo un análisis estadístico mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov (K-S), t de Student, correlación de Pearson, U de Mann-Whitney, Rho de Spearman y chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher. Se ejecutó un análisis univariado y después uno multivariado. El nivel de significancia estadística se consideró  $p \leq 0.05$  y el análisis se llevó a cabo mediante IBM SPSS versión 25 para Windows. Se informará sobre los hallazgos al comité de infecciones nosocomiales y a los Departamentos de Terapia Intensiva, Medicina Interna e Infectología.

## 10. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal

## 11. CRITERIOS DE SELECCION

### 11.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes del área COVID del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del periodo del 1 de abril del 2020 al 1 de abril del 2021.
- Pacientes mayores de 18 años que desarrollaron SIRA severo por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR que cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes cuyo aislamiento por *A. baumannii* XDR cuente con antibiograma que indique susceptibilidad para al menos un representante de las siguientes categorías: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina o tobramicina), cefalosporinas (ceftazidima o cefepime), fluoroquinolonas (ciprofloxacino o levofloxacino), ureidopenicilinas (piperacilina-tazobactam) y carbapenémicos (meropenem e imipenem).

## **11.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes con reporte de antibiograma incompleto.
- Pacientes con SIRA leve o moderado
- Pacientes cuyo aislamiento de *A. baumannii* reporte un fenotipo de sensibilidad no XDR.

## **11.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Pacientes que hayan solicitado el egreso voluntario.

# **12. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANALISIS ESTADISTICO**

## **12.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

No aplica.

## **12.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central cuando se agruparon y resumieron variables cuantitativas continuas; la distribución normal de los datos será evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Cuando las variables cuantitativas cumplían criterios de normalidad se utilizó la prueba T-Student y correlación de Pearson para comparar las medias, en caso contrario, se optaba por la prueba U de Mann-Whitney y la Rho de Spearman respectivamente. Para el contraste de hipótesis de asociación se construyeron tablas de contingencia y se empleó la prueba de chi-cuadrada, o prueba exacta de Fisher cuando más del 20% de las casillas posean recuentos menores a los esperados (<5); en ambos casos se calcularán los intervalos de confianza al 95%.

Para la exploración y determinación del impacto de los posibles factores de riesgo sobre la mortalidad, se realizó una exploración mediante un análisis univariado y posteriormente se ejecutó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria por pasos hacia atrás (razón de verosimilitud) para obtener los Odds Ratio (OR) ajustados.

El nivel de significación estadística mínimo a considerar en todas las pruebas fue de  $p \leq 0.05$ .

Todos los cálculos estadísticos fueron ejecutados mediante el software IBM SPSS versión 25 para Windows.

## 13. DEFINICION DE LAS VARIABLES.

### 13.1 VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
Área de atención para pacientes con neumonía por SAR-CoV-2 que forma parte a su vez del área COVID.	Área específica de un hospital donde el paciente permanece desde su ingreso hasta su egreso.	Área específica de un hospital donde se efectúa diagnóstico, se administra tratamiento y se sigue el curso evolutivo de un paciente.	Cualitativa Nominal	1: Unidad de cuidados intensivos 2: Medicina interna
Días de estancia hospitalaria	Periodo de tiempo en el que el paciente permaneció en atención médica intrahospitalaria hasta su egreso defunción	Cantidad de días desde el ingreso hospitalario hasta el egreso	Cuantitativa discreta	Días
Defunción o Fallecimiento	Culminación de la vida de un organismo vivo.	Ausencia de signos vitales y de actividad cerebral de una persona.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No
Mortalidad	Proporción de personas que fallecen respecto al total de la población en un período de tiempo, usualmente expresada en porcentajes.	Proporción de pacientes con SIRA severo y neumonía por <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR en el área COVID con respecto al número de defunciones en el hospital durante un mismo periodo de tiempo.	Cuantitativa / discreta	Porcentaje
Días de asistencia	Periodo de tiempo que el paciente permaneció conectado a un	Cantidad de días con ventilación mecánica	Cuantitativa discreta	Días.

mecánica ventilatoria	sistema de soporte mecánico para respirar			
Tratamiento antibiótico administrado para <i>A. baumannii</i> XDR	Administración de sustancias o compuestos químicos que se ha documentado que tienen actividad para inhibir o detener el crecimiento de <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR.	Administración de sustancias o compuestos químicos que forman parte del cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), los cuales se ha documentado, tienen actividad para inhibir o detener el crecimiento de <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR.	Cualitativa nominal	0: Colistina 1: Meropenem 2: Tigeciclina.

### 13.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas al momento del nacimiento.	Condición hombre o Mujer.	Cualitativa Nominal  Dicotómica	1: Masculino  2: Femenino
Edad	Período de tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento. Se divide en cuatro periodos infancia, adolescencia o juventud, madurez y senectud	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la recolección de datos	Cuantitativa discreta	Años
Antibióticos usados de manera previa al aislamiento de <i>A. baumannii</i> XDR	Administración de sustancias o compuestos químicos capaces de matar o detener el desarrollo de microorganismos susceptibles.  Comprendido en un periodo de 90 días	Administración oral o parenteral de agentes bactericidas o bacteriostáticos durante la hospitalización actual y hasta 3 meses atrás: penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas, carbapenémicos, aminoglucósidos y otros	Cualitativa nominal	0: Sin antibiótico previo.  1: Penicilinas  2: Macrólidos  3: Cefalosporinas  4: Quinolonas  5: Trimetoprim/sulfametoxazol  6: Aminoglucósidos  7: Carbapenémicos  8: Glucopéptidos



				<p>10: Oxazolidinonas</p> <p>11: Polimixinas</p> <p>12: Tetraciclinas</p> <p>13: Nitrofuranos</p>
<p>Sensibilidad de <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR a tigeciclina</p>	<p>Grado de inhibición del crecimiento bacteriano obtenido in vitro para la concentración de un antibiótico determinado, lo cual está establecido por el CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio) en su actualización 2021.</p>	<p>Grado de inhibición del crecimiento de <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR obtenido in vitro para la concentración determinada de Tigeciclina, lo cual está establecido por el CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio) en su actualización 2021.</p>	Nominal	<p>0: Sensible</p> <p>1: Intermedio</p> <p>2: Resistente</p>
<p>Sensibilidad de <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR a Colistina</p>	<p>Grado de inhibición del crecimiento bacteriano obtenido in vitro para la concentración de un antibiótico determinado, lo cual está establecido por el CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio) en su actualización 2021.</p>	<p>Grado de inhibición del crecimiento de <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR obtenido in vitro para la concentración determinada de Tigeciclina, lo cual está establecido por el CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio) en su actualización 2021.</p>	Nominal	<p>0: Intermedio</p> <p>1: Resistente</p>
<p>Comorbilidad</p>	<p>Entidades clínicas patológicas que padece un individuo a la par de una enfermedad en protocolo de estudio o tratamiento</p>	<p>Enfermedades o estado patológico previo documentado al momento de la recolección de datos, tales como  Enfermedad pulmonar  Enfermedad renal en hemodiálisis  Enfermedad hepática  Diabetes Mellitus  Inmunosupresión.</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	<p>0: Ninguna</p> <p>1: Diabetes Mellitus</p> <p>2: Hipertensión arterial sistémica</p> <p>3: Enfermedad pulmonar</p> <p>4. Enfermedad Renal Crónica</p> <p>4. Enfermedad autoinmune</p> <p>5. Cardiopatía</p> <p>6. Otra</p>

## 14. ASPECTOS ÉTICOS.

Este estudio consideró los aspectos éticos en la declaración de Helsinki, en su última modificación por la 48 asamblea Médica mundial en el año 2000. Así como los aspectos de normatividad de la Ley General de Salud en sus capítulos I, II y III, y los estatutos de IMSS que en materia de investigación establecen.

Titulo segundo. De los aspectos éticos de investigación en seres humanos: capítulo I, artículos 13, 14, 16 y 17.

ARTÍCULO 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y a la protección de sus derechos y bienestar.

ARTÍCULO 14. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

I. Se ajustará los principios científicos y éticos que la justifiquen.

III. Se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.

IV. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predichos.

VI. Deberá ser realizado por profesionales de la salud a que refiere el artículo 114 de este reglamento con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención de salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias, competentes y que cuenten con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

VII. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y la bioseguridad.

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso, de la secretaria, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71 y 88 del reglamento.

ARTÍCULO 16. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio de investigación se clasificó como de riesgo I (sin riesgo). No se contemplará la inclusión de menores de edad, embarazadas o grupos subordinados. Los procedimientos se apegarán estrictamente a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. Los beneficios de este estudio implicarán aportar información acerca de incidencia y desenlace de los pacientes que cursaron con neumonía por SARS-CoV2 y que además desarrollaron neumonía por *Acinetobacter baumannii*, a fin de evaluar las medidas de prevención de infecciones nosocomiales llevadas a cabo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico nacional Siglo XXI, así como el tratamiento empleado para la sobreinfección bacteriana, lo que contribuirá a mejorar la atención tanto de ingresos subsecuentes de pacientes con estas infecciones como para implementar medidas en caso de la aparición de un nuevo brote con características similares en el futuro, también se propone el beneficio de reportar la experiencia en nuestra unidad médica a fin de ayudar a clínicos de otras instituciones de salud a la toma de decisiones. Existe un balance riesgo/beneficio aceptable pues no existe intervención alguna en el tratamiento de los pacientes incluidos. Para garantizar la confidencialidad de la información, no se publicará el nombre de los participantes. Se informará sobre los resultados obtenidos, al comité de infecciones nosocomiales, los servicios tratantes y a la Jefatura de Infectología.

II.- De investigación en comunidades: Artículos 28, 29, 30, 31 y 32.

ARTÍCULO 28. Las investigaciones referidas a la salud humana en comunidades serán admisibles cuando el beneficio esperado para esta sea razonablemente asegurado y cuando los estudios efectuados en pequeña escala no hayan producido resultados concluyentes.

ARTÍCULO 29. En las investigaciones en comunidades, el investigador principal deberá obtener la aprobación de las autoridades de salud y otras autoridades civiles de la comunidad a estudiar, además de obtener la carta de consentimiento informado de los individuos que se incluyan en el estudio, dándoles a conocer la información a que se refieren los artículos 21 y 22 de este reglamento.

ARTICULO 30. Cuando los individuos que conforman una comunidad no tengan la capacidad para comprender las implicaciones de participar en una investigación, la comisión de ética de la institución a la que pertenece el investigador principal, podrá autorizar o no que el escrito de consentimiento informado de los sujetos sea obtenido a través de una persona confiable con autoridad moral sobre la comunidad. En caso de no autorizarse por la comisión, la investigación no se realizará. Por otra parte, la participación de los individuos será enteramente voluntaria y cada uno estará en libertad de abstenerse o dejar de participar en cualquier estudio.



## 15. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1 de abril del 2020 al 1 de abril del 2021 se atendieron en el área COVID del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI un total de 2,062 pacientes ingresados, de los cuales 767 (37.1%) se sometieron a ventilación mecánica invasiva y de los cuales se reportaron en total 262 aislamientos de *Acinetobacter baumannii* (34.1%). Considerando solo aquellos con fenotipo XDR se obtuvieron 218 pacientes (83.2%).

### 15.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Para el análisis final fueron incluidos 218 pacientes, de los cuales el 64.7% (n=141) fueron del sexo masculino; la media de edad fue de 58.93 ±14.8 años (rango: 22 a 99 años, mediana: 62, prueba K-S: p=0.000), sin diferencia significativa entre sexos (masculino: 58.15 años vs femenino: 60.36 años, prueba U de Mann-Whitney: p=0.236).

El 27.5% de los casos (n=60) no poseía ninguna patología crónica u adicional al COVID-19, el restante 72.5% (n=158) presentó entre 1 hasta 4 comorbilidades (Figura 1). El detalle y frecuencia de las comorbilidades observadas se encuentra en la Tabla 1. Obesidad y sobrepeso no se tomaron en cuenta en el análisis por información incompleta.

Figura 1. Frecuencia del número de comorbilidades presentes en los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

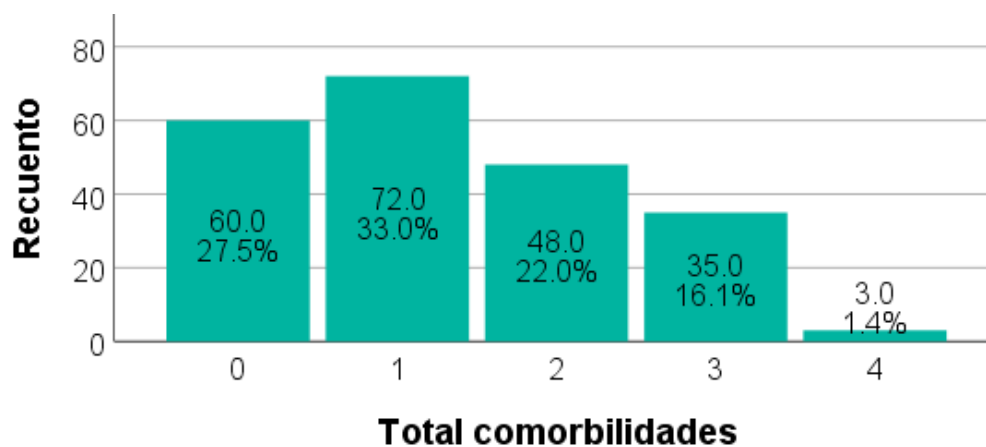


Tabla 1. Comorbilidades observadas entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes mellitus tipo 2	84	38.50%
Hipertensión arterial	105	48.20%
EPOC/Asma	10	4.60%

<b>Cardiopatía isquémica</b>	10	4.60%
<b>ERC</b>	5	2.30%
<b>Hipotiroidismo</b>	14	6.40%
<b>Neoplasia</b>	7	3.20%
<b>Dislipidemia</b>	5	2.30%
<b>Alteración en conducción cardiaca</b>	3	1.40%
<b>Diversas (menores al 1%)</b>	23	10.6
Artritis reumatoide	2	0.90%
Disfunción h-y anastomosis	1	0.50%
Enfermedad de injerto contra huésped	1	0.50%
Epilepsia	1	0.50%
Esclerodemia de Buschke	1	0.50%
Esclerosis múltiple	1	0.50%
Hepatitis C crónica	1	0.50%
Hidrocefalia normotensa	1	0.50%
Embarazo intrauterino	1	0.50%
Infección por VIH	1	0.50%
Insuficiencia cardiaca congestiva	1	0.50%
Insuficiencia suprarrenal	1	0.50%
Insuficiencia venosa periférica	1	0.50%
Lesión renal aguda	1	0.50%
Miastenia gravis/Síndrome de Guillain Barré	1	0.50%
Nefropatía por IgA	1	0.50%
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	1	0.50%
Psoriasis	1	0.50%
Síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido	1	0.50%
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	1	0.50%
Trastorno depresivo mayor	1	0.50%
Valvulopatía cardiaca	1	0.50%

## 15.2. AISLAMIENTO BACTERIANO

El aislamiento de *A. baumannii* XDR ocurrió en promedio a los 10.63  $\pm$ 8.7 días a partir del ingreso hospitalario (rango: 0 a 78 días, mediana: 9 días, prueba K-S: p=0.000). El resumen de los perfiles de sensibilidad de acuerdo al antibiograma por antibiótico de manera individual y por perfil de susceptibilidad completo se detallan en las Tablas 2-A y 2-B. Los perfiles de susceptibilidad más comúnmente encontrados fueron: intermedio a colistina y sensible a colistina/tigeciclina 163 (74.77%) y 43 (28.88%) respectivamente. Es importante hacer mención que desde el 2020, la CLSI eliminó para Colistina la categoría de Sensible, quedando solo Intermedio o Resistente.

Tabla 2-A. Perfil de sensibilidad reportado para los aislamientos bacterianos entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR (por antibiótico).

<b>Antibiótico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Colistina</b>		
Intermedio	218	100%
<b>Tigeciclina</b>		
Sensible	44	20.2%
Intermedio	7	3.2%
Resistente	167	76.6%
<b>Ampicilina-Sulbactam</b>		
Intermedio	3	1.4%
Resistente	215	98.6%
<b>Minociclina</b>		
Intermedio	1	5%
Resistente	217	99.5%

Tabla 3-B. Perfil de sensibilidad reportado para los aislamientos bacterianos entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR (por fenotipo de susceptibilidad).

<b>Antibiótico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Intermedio a Colistina</b>	173	74.7%
<b>Intermedio a Colistina/Sensible a Tigeciclina</b>	63	28.8%
<b>Intermedio a Colistina/Intermedio a Tigeciclina</b>	6	2.7%
<b>Intermedio a Colistina/Intermedio a Ampicilina/Sulbactam</b>	3	1.3%
<b>Intermedio a Colistina/Intermedio a Minociclina</b>	1	0.4%

### 15.3. TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

La totalidad de pacientes recibió al menos un antimicrobiano previo al aislamiento de *A. baumannii* XDR, recibiendo en promedio  $3 \pm 1$  antibióticos distintos (rango: 1 a 6, mediana: 3, prueba K-S:  $p=0.000$ , Figura 2), el detalle y frecuencia se resume en la Tabla 4. La concomitancia y detalle de antimicrobianos agrupados por estructuras químicas usados previo al aislamiento se pormenorizan en la Figura 3 y Tabla 5.

Figura 2. Cantidad de antimicrobianos aplicados previo al aislamiento bacteriano en los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

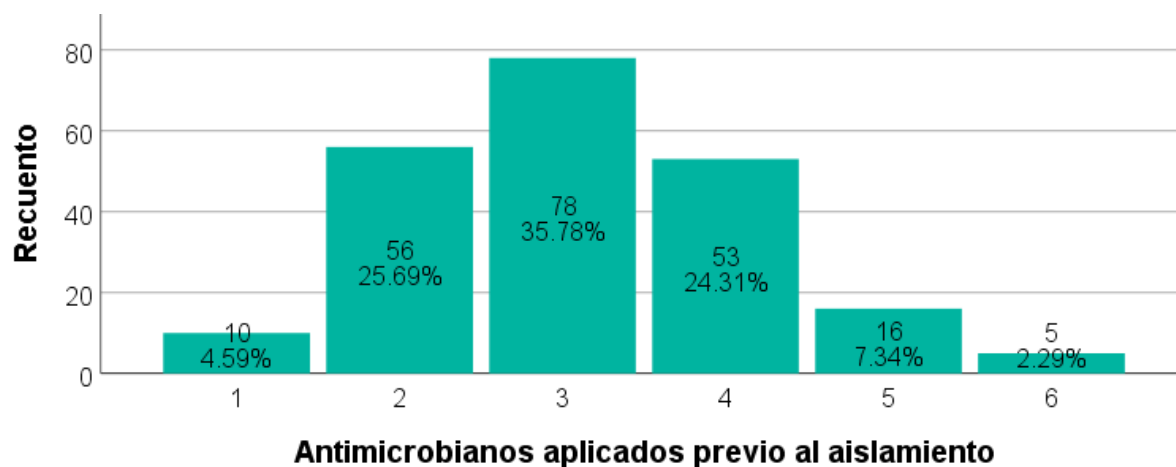


Tabla 4. Antibióticos empleados previo al aislamiento bacteriano en los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Antibiótico	Frecuencia	Porcentaje
Amikacina	10	4.60%
Amoxicilina	4	1.80%
Amoxicilina-Clavulanato	3	1.40%
Ampicilina	2	0.90%
Ampicilina-Sulbactam	1	0.50%
Azitromicina	68	31.20%
Cefalotina	1	0.50%
Cefepime	20	9.20%
Cefexima	1	0.50%
Cefotaxima	5	2.30%
Ceftazidima	2	0.90%
Ceftibuteno	1	0.50%
Ceftriaxona	98	45.00%
Ciprofloxacino	7	3.20%
Claritromicina	46	21.10%
Clindamicina	2	0.90%
Gentamicina	1	0.50%
Imipenem	25	11.50%
Levofloxacino	85	39.00%
Linezolid	30	13.80%
Meropenem	81	37.20%
Metronidazol	4	1.80%
Moxifloxacino	27	12.40%
Nitrofurantoína	2	0.90%
Penicilina	2	0.90%



<b>Piperacilina-Tazobactam</b>	94	43.10%
<b>Tigeciclina</b>	4	1.80%
<b>Trimetoprim-Sulfametoxazol</b>	9	4.10%
<b>Vancomicina</b>	43	19.70%

Figura 3. Cantidad de antimicrobianos por grupo aplicados previo al aislamiento bacteriano en los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

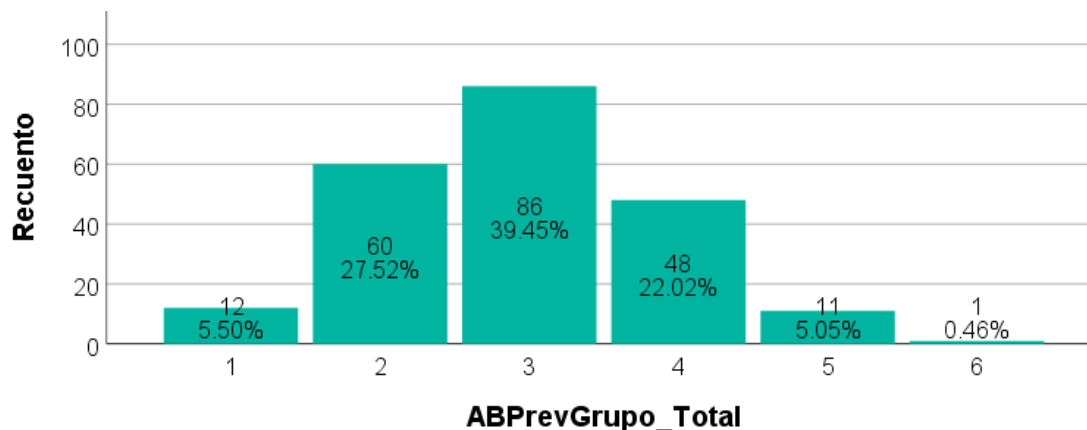


Tabla 5. Grupo de antibióticos empleados previo al aislamiento bacteriano en los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

<b>Antibiótico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Aminoglucósidos</b>	11	5.0%
<b>Carbapenémicos</b>	103	47.2%
<b>Cefalosporinas</b>	119	54.6%
<b>Glicilciclinas</b>	4	1.8%
<b>Glucopéptidos</b>	43	19.7%
<b>Macrólidos</b>	106	48.6%
<b>Nitrofuranos</b>	2	0.9%
<b>Nitroimidazoles</b>	4	1.8%
<b>Oxazolidinonas</b>	30	13.8%
<b>Penicilinas</b>	100	45.9%
<b>Quinolonas</b>	112	51.4%
<b>Trimetoprim/Sulfametoxazol</b>	9	4.1%

Posterior al aislamiento de *A. baumannii* XDR, la terapéutica antimicrobiana definitiva tuvo en promedio 2 antibióticos (rango: 0 a 3, mediana: 2, prueba K-S:  $p=0.000$ , Figura 4), siendo meropenem el medicamento más empleado tanto por cada antibiótico de manera individual como en combinación (Tabla 6-A y 5-B).

Figura 4. Cantidad de antibióticos empleados en la terapéutica definitiva posterior al aislamiento bacteriano en los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

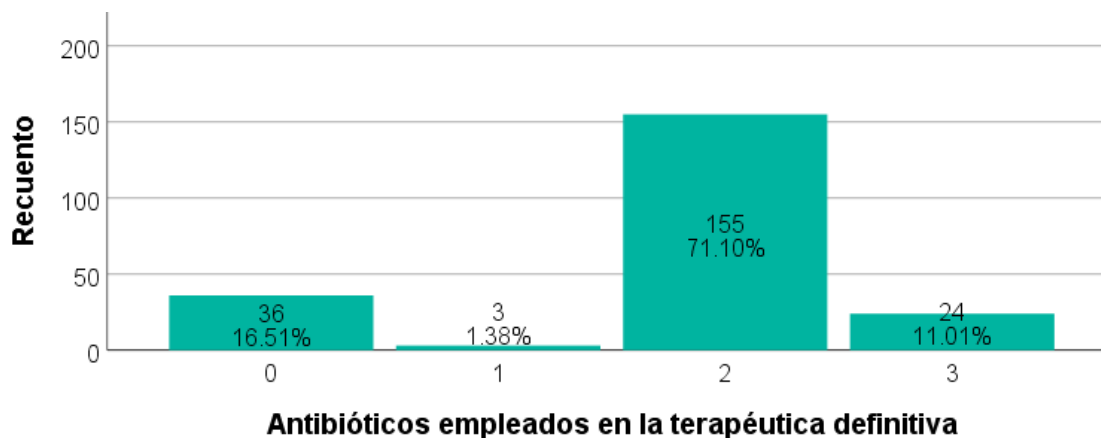


Tabla 6-A. Antibióticos empleados en la terapéutica definitiva posterior al aislamiento bacteriano en los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Antibiótico	Frecuencia	Porcentaje
Colistina	173	79.40%
Meropenem	181	83.00%
Tigeciclina	26	11.90%
Amikacina	5	2.30%

Tabla 7-B. Antibióticos empleados de manera individual en la terapéutica definitiva posterior al aislamiento bacteriano en los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

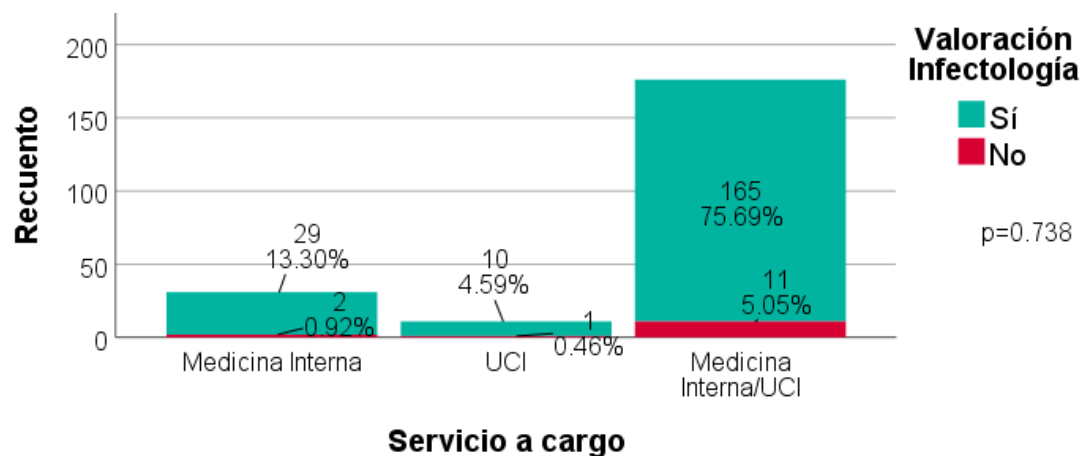
Antibiótico para el aislamiento (individual)	Frecuencia	Porcentaje
Colistina/Meropenem	135	61.9%
Colistina/Tigeciclina	22	22%
Colistina	14	6.4%
Meropenem/Amikacina	3	1.4%
Meropenem/Tigeciclina	3	1.4%
Colistina/Meropenem/Amikacina	2	0.9%
Meropenem	2	0.9%
Sin antibiótico	36	16.5%

#### 15.4. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

El 80.7% de los casos (n=176) estuvieron en manejo conjunto de los servicios de Medicina Interna y UCI, el 14.2% (n=31) solo a cargo de Medicina Interna, y el restante 5% (n=11) bajo la supervisión de UCI. El 93.6% (n=204) tuvo valoración por el servicio de Infectología (los casos que no fueron valorados

fueron de evoluciones fulminantes, donde se obtuvo el aislamiento post-mortem), la proporción de casos no tuvo variaciones significativas (prueba de Fisher:  $p=0.738$ , Figura 5) acorde al servicio tratante.

Figura 5. Proporción de casos con valoración de infectología por servicio tratante entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.



La Tabla 8 resume la duración de la estancia hospitalaria, soporte de ventilación mecánica, y terapia antimicrobiana dirigida. El 72.9% ( $n=159$ ) de los casos falleció, con una supervivencia media de  $32.2 \pm 2.3$  días (Tabla 9 y Figura 6).

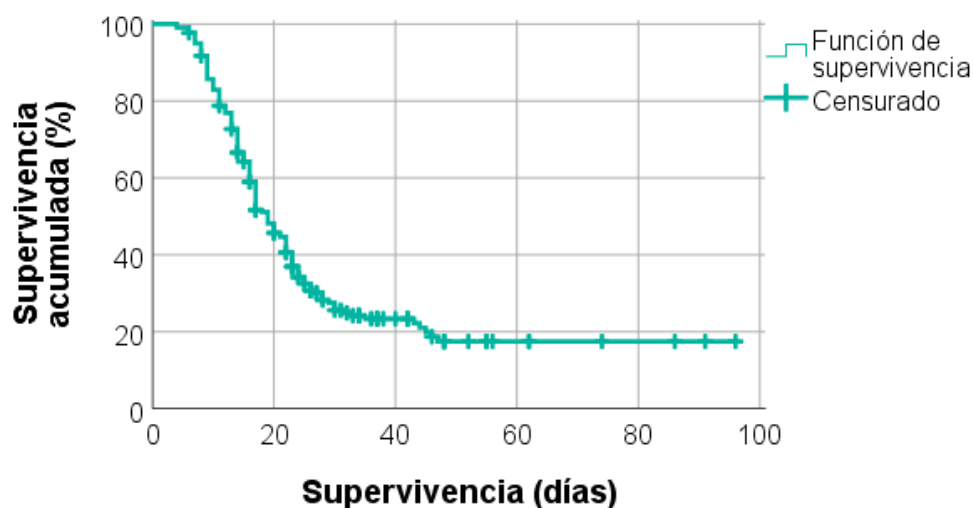
Tabla 8. Resumen de los periodos temporales asociados a eventos clínicos entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Periodo	Media	DS	Mediana	Mínimo	Máximo	Prueba K-S
Estancia hospitalaria (días)	22	15	17	4	96	0.000
Ventilación mecánica (días)	18	11	15	2	74	0.000
Terapia antimicrobiana (días)	8	5	8	1	34	0.000

Tabla 9. Estimaciones de supervivencia entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Periodo	Estimación	DS	Lim. inferior	Lim. superior
Media	32.20	2.39	27.49	36.90
Mediana	19.00	1.20	16.63	21.36
Método de Kaplan-Meier, intervalos de confianza al 95%				

Figura 6. Curva de supervivencia entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.



### 15.5. ASOCIACIONES Y FACTORES DE RIESGO SOBRE LA MORTALIDAD

La duración de la estancia hospitalaria mantuvo escasa correlación con la cifra de antibióticos empíricos o dirigidos empleados, y fuerte correlación con los días de ventilación mecánica y duración del tratamiento antibiótico. (Tabla 10). La media de edad fue mayor entre los pacientes que fallecieron (61 vs 53 años, prueba U de Mann-Whitney:  $p=0.000$ ), mientras que las medias de estancia hospitalaria (17 vs 35 días, prueba U de Mann-Whitney:  $p=0.000$ ), ventilación mecánica (15 vs 26 días, prueba U de Mann-Whitney:  $p=0.000$ ), y terapia antimicrobiana (6 vs 12 días, prueba U de Mann-Whitney:  $p=0.000$ ) fueron menores entre los casos que murieron (Figura 7).

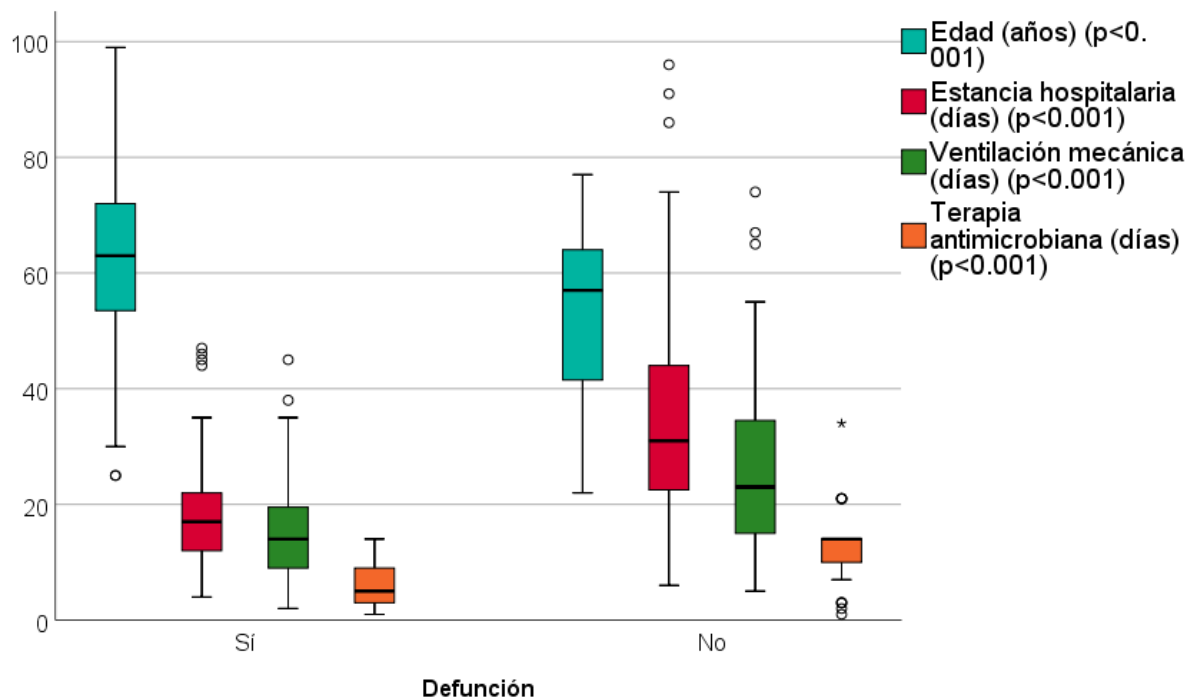
Tabla 10. Correlaciones entre los días de estancia hospitalaria, ventilación mecánica y terapia antimicrobiana con las variables cuantitativas en los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Variable	Estancia hospitalaria (días)		Ventilación mecánica (días)		Terapia antimicrobiana (días)	
	Coefficiente de correlación	Valor de $p^a$	Coefficiente de correlación	Valor de $p^a$	Coefficiente de correlación	Valor de $p^a$
Estancia hospitalaria (días)	1	NA	0.880	0.000*	0.752	0.000*
Edad (años)	-0.001	0.990	0.077	0.261	-0.165	0.026*
Número de Comorbilidades	-0.042	0.542	-0.012	0.861	-0.033	0.659

<b>Cantidad antibióticos empíricos</b>	0.264	0.000*	0.180	0.008*	0.172	0.020*
<b>Cantidad antibióticos empíricos (grupo)</b>	0.209	0.002*	0.120	0.078	0.118	0.112
<b>Cantidad antibióticos dirigidos</b>	0.248	0.000*	0.232	0.001*	-0.076	0.311
<b>Ventilación mecánica (días)</b>	0.880	0.000*	1	NA	0.637	0.000*
<b>Terapia antimicrobiana (días)</b>	0.752	0.000*	0.637	0	1	NA

a: Prueba Rho de Spearman; \*p<0.05

Figura 7. Diferencia de medias de edad y periodos relacionados a eventos clínicos entre los supervivientes y fallecidos de los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.



La sensibilidad a antibióticos reportada en los antibiogramas no se asoció a diferencias en las tasas de mortalidad (Tabla 11). El servicio a cargo, el total de comorbilidades y número de antibióticos (por grupo) empíricos empleados no modificó de forma significativa la tasa de mortalidad, aunque el número de antibióticos en la terapia dirigida si impactó, específicamente el uso concomitante de 2 antibióticos

mostró menor mortalidad vs los que recibieron más o menos antibióticos (64.8% vs 88.1%, prueba exacta de Fisher:  $p=0.000$ , Tabla 12).

Tabla 11. Asociación del perfil de antibiograma con la mortalidad entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Antibiótico	Defunción		Sí		No		Valor de $p^*$
	Sensibilidad	n=	Porcentaje	n=	Porcentaje		
Colistina	Intermedio	159	72.90%	59	27.10%	NA	
	Resistente	0	0.00%	0	0.00%		
	Sensible	29	65.90%	15	34.10%		
Tigeciclina	Intermedio	6	85.70%	1	14.30%	0.410	
	Resistente	0	0.00%	0	0.00%		
	Sensible	0	0.00%	0	0.00%		
Ampicilina-Sulbactam	Intermedio	3	100.00%	0	0.00%	NA	
	Resistente	0	0.00%	0	0.00%		
	Sensible	0	0.00%	0	0.00%		
Minociclina	Intermedio	0	0.00%	1	100.00%	NA	
	Resistente	0	0.00%	0	0.00%		
	Sensible	0	0.00%	0	0.00%		

\*Prueba exacta de Fisher

Tabla 12. Mortalidad observada acorde las variables clínicas entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Antibiótico	Defunción		Sí		No		Valor de $p^*$
	Nivel	n=	Porcentaje	n=	Porcentaje		
Servicio a cargo	Medicina Interna	25	15.7%	6	10.2%	0.590	
	UCI	8	5.0%	3	5.1%		
	Medicina Interna/UCI	126	79.2%	50	84.7%		
Total comorbilidades	0	39	24.5%	21	35.6%	0.475	
	1	53	33.3%	19	32.2%		
	2	37	23.3%	11	18.6%		
	3	28	17.6%	7	11.9%		
	4	2	1.3%	1	1.7%		
Cantidad antibióticos empíricos (grupo)	1	9	5.7%	3	5.1%	0.317	
	2	44	27.7%	16	27.1%		
	3	68	42.8%	18	30.5%		
	4	31	19.5%	17	28.8%		
	5	6	3.8%	5	8.5%		
	6	1	0.6%	0	0.0%		
Cantidad antibióticos dirigidos	0	36	22.6%	0	0.0%	0.000	
	1	2	1.3%	1	1.7%		
	2	103	64.8%	52	88.1%**		

	3	18	11.3%	6	10.2%	
<b>Esquema antibiótico definitivo</b>	Colistina	5	3.1	154	96.9%**	0.001
	Meropenem	1	0.6%	158	99.4%	0.469*
	Tigeciclina	1	0.6%	158	99.4%	1.000*
	Colistina/ Tigeciclina	18	11.3%	141	88.7%	0.323
	Colistina/ Meropenem	94	59.1%	65	40.9%	0.161
	Meropenem/ Tigeciclina	3	1.9%	156	98.1%	0.565
	Meropenem/ Amikacina	1	0.6%	158	99.4%	0.179*
	Colistina/ Meropenem /Amikacina	0	0	159	100%	0.072*
	Ninguno	36	22.6%	123	77.4%**	0.000*

\*Prueba exacta de Fisher; \*\*Comparativa de proporción de columna con  $p < 0.001$

El análisis univariado sobre la mortalidad de las variables clínicas, antibioticoterapia empírica y dirigida se muestra en la Tabla 13 y Tabla 14 respectivamente. El análisis multivariado mediante el modelo de regresión logística binaria (Tabla 15) identificó que únicamente la edad y las duraciones de estancia hospitalaria y terapia antimicrobiana dirigida pueden predecir la mortalidad, de manera que a mayor estancia hospitalaria y tiempo de administración de terapia antimicrobiana dirigida, existen 1.06 y 1.23 veces más riesgo de defunción; contrario a lo esperado la edad fungió como un factor protector, ya que a mayor edad se tuvo una reducción del riesgo de morir de 1.08 veces.

Tabla 13. Análisis univariado de las variables clínicas sobre la mortalidad entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Variable	OR	IC 95%	Valor de p <sup>a</sup>
Cualquier comorbilidad	1.168	0.893 – 3.237	0.104
Diabetes mellitus tipo 2	1.047	0.889 – 1.232	0.587
Hipertensión arterial	1.146	0.975 – 1.347	0.098
EPOC/Asma	1.396	1.282 – 1.521	0.065 <sup>b</sup>
Cardiopatía isquémica	1.248	0.998 – 1.560	0.294 <sup>b</sup>
ERC	1.099	0.704 – 1.717	1.000 <sup>b</sup>
Hipotiroidismo	0.772	0.487 – 1.224	0.169
Neoplasia	1.182	0.864 – 1.618	0.677 <sup>b</sup>
Dislipidemia	0.819	0.399 – 1.684	0.614 <sup>b</sup>
Alteración en conducción cardiaca	0.454	0.091 – 2.252	0.179 <sup>b</sup>
Sexo femenino	0.968	0.815 – 1.150	0.711
Valorado por Infectología	0.711	0.651 – 0.776	0.013 <sup>b*</sup>
Uso de 2 antibióticos dirigidos	0.748	0.649 – 0.862	0.001*

a: Prueba de chi-cuadrado salvo que se indique lo contrario; b: Prueba exacta de Fisher; \*: valor de  $p < 0.05$ .

Tabla 14. Análisis univariado de los antibióticos empíricos y dirigidos sobre la mortalidad entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Variable	OR	IC 95%	Valor de p <sup>a</sup>
<b>Antibioticoterapia empírica</b>			
Cefalosporinas	0.932	0.419 – 1.419	0.392
Quinolonas	1.008	0.857 – 1.185	0.924
Macrólidos	1.043	0.888 – 1.226	0.607
Carbapenémicos	0.997	0.848 – 1.172	0.970
Penicilinas	0.952	0.808 – 1.121	0.554
Aminoglucósidos	0.738	0.428 – 1.273	0.159
Glicilciclinas	1.029	0.581 – 1.822	1.000 <sup>b</sup>
Nitrofuranos	1.376	1.268 – 1.493	1.000 <sup>b</sup>
Trimetoprim/Sulfametoxazol	0.911	0.570 – 1.456	0.706 <sup>b</sup>
Nitroimidazoles	1.029	0.581 – 1.822	1.000 <sup>b</sup>
Glucopéptidos	0.908	0.725 – 1.137	0.365
Oxazolidinonas	0.954	0.743 – 1.224	0.697
<b>Antibioticoterapia dirigida</b>			
Colistina	0.725	0.637 – 0.825	0.000 <sup>b*</sup>
Meropenem	0.674	0.609 – 0.746	0.000 <sup>b*</sup>
Tigeciclina	1.186	0.984 – 1.429	0.238 <sup>b</sup>
Amikacina	0.270	0.047 – 1.559	0.020 <sup>b*</sup>
<b>Esquema dirigido</b>			
Colistina	0.473	0.233 – 0.960	0.001 <sup>*</sup>
Meropenem	0.684	0.171 – 2.740	0.469 <sup>b</sup>
Tigeciclina	1.373	1.266 – 1.490	1.000 <sup>b</sup>
Colistina/ Tigeciclina	1.137	0.917 – 1.411	0.323
Colistina/ Meropenem	0.889	0.759 – 1.042	0.161
Meropenem/ Tigeciclina	1.378	1.269 – 1.496	0.565 <sup>b</sup>
Meropenem/ Amikacina	0.454	0.091 – 2.252	0.179 <sup>b</sup>
Colistina/ Meropenem / Amikacina	NA	-	0.072 <sup>b</sup>
Ninguno	1.480	1.338 – 1.636	0.000 <sup>b*</sup>

a: Prueba de chi-cuadrado salvo que se indique lo contrario; b: Prueba exacta de Fisher; \*: valor de  $p < 0.05$ .

Tabla 15. Análisis multivariado de los factores de riesgo sobre la mortalidad entre los pacientes con SIRA por COVID-19 y neumonía por *A. baumannii* XDR.

Variable	B	DS	OR	Lim. Inf.	Lim. Sup	Valor de p
<b>Paso 1<sup>a</sup></b>						
Edad (años)	-0.052	0.017	0.949	0.919	0.981	0.002 <sup>*</sup>
Estancia hospitalaria (días)	0.100	0.042	1.105	1.018	1.200	0.018



Ventilación mecánica (días)	-0.052	0.046	0.949	0.867	1.039	0.256
Terapia antimicrobiana (días)	0.200	0.068	1.221	1.069	1.395	0.003*
Uso de 2 antibióticos dirigidos	-0.751	0.792	0.472	0.100	2.230	0.343
Terapia definitiva incluía Colistina	-1.125	1.292	0.325	0.026	4.089	0.384
Uso aislado de colistina	-0.739	0.921	0.478	0.079	2.908	0.423
Terapia definitiva incluía Meropenem	-19.288	40192.970	0.000	0.000	.	1.000
Terapia definitiva incluía Amikacina	-2.560	1.495	0.077	0.004	1.448	0.087
Constante	2.360	2.038	10.588			0.247
<b>Paso 7<sup>b</sup></b>						
Edad (años)	-0.053	0.016	0.949	0.920	0.979	0.001*
Estancia hospitalaria (días)	0.066	0.023	1.068	1.020	1.118	0.005*
Terapia antimicrobiana (días)	0.208	0.065	1.231	1.083	1.400	0.001*
Constante	-1.185	0.971	0.306	0.920	0.979	0.223

<sup>a</sup>: análisis multivariado de dependencia, variable dependiente: Defunción, R<sup>2</sup> de Nagelkerke: 0.558, Prueba de chi-cuadrado=92.799, p=0.000; <sup>b</sup>: análisis multivariado de dependencia, variable dependiente: Defunción, R<sup>2</sup> de Nagelkerke: 0.526, Prueba de chi-cuadrado=92.799, p=0.164 \*: p<0.05.

## 16. DISCUSIÓN

En los pacientes que se atendieron en el área COVID del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI del 1 de abril del 2020 al 1 de abril del 2021 se reportaron en total 254 aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, de los cuales los pacientes en quienes el aislamiento tenía un fenotipo XDR y que desarrollaron SIRA severo fueron el 85%, que a su vez presentaron una mortalidad poco mayor al 70%. El fenotipo más frecuente fue con susceptibilidad intermedia solo a polimixina B (colistina). El factor de riesgo más frecuentemente observado fue y en concordancia con lo reportado en la literatura internacional se encontró el padecer Hipertensión arterial sistémica. En el análisis univariado, como era de esperarse el empleo de colistina fue la variable que más influyó en la reducción de la mortalidad; y en cuanto al análisis multivariado los principales factores asociados a la reducción de la mortalidad fueron en ese orden: la duración del tratamiento antibiótico, los días de estancia hospitalaria y la edad, sin embargo considerando este último, al contrario de lo esperado se obtuvo que a mayor edad menos mortalidad, aunque la media fue de 59 años y los pacientes por encima de ésta en su mayoría solo poseían una o dos enfermedades crónico-degenerativas (Diabetes mellitus tipo 2 o Hipertensión arterial sistémica).

Sobre la estancia hospitalaria, diversos factores fueron determinantes destacando el propio curso evolutivo de la COVID-19, las patologías no infecciosas que se agregaron a lo largo de la hospitalización y otras co-infecciones intrahospitalarias como bacteremias o infecciones pulmonares por otros patógenos con resistencia intrínseca a carbapenémicos.

## 17. CONCLUSIONES

*Acinetobacter baumannii* representa al día de hoy el principal responsable de la elevada morbi-mortalidad en las unidades de cuidados intensivos en todo el mundo, considerado como prioridad número 1 por la OMS en cuanto a la necesidad imperiosa del desarrollo de nuevos antibióticos. En el área COVID de nuestro hospital, en el periodo de tiempo analizado los determinantes de la mortalidad fueron: los días de antibiótico administrado, la edad y los días de estancia hospitalaria. A pesar de tratarse de que la COVID-19 se trata de una enfermedad emergente cuya fisiopatología no está del todo dilucidada y a pesar de la gravedad en la que se presentan los casos de SIRA severo secundario a este agente, es posible reducir la mortalidad, de acuerdo a lo sugerido en este estudio, a través del tratamiento antibiótico dirigido y oportuno.

## 18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDADES		2020-2021															
		M A Y	J U N	J U L	A G O	S E P	O C T	N O V	D I C	E N E	F E B	M A R	A B R	M A Y	J U N	J U L	A G O
1.	Revisión de la literatura.				x	x	X	x	x	x	x	X					
2.	Elaboración de protocolo.										x	x	X				
3.	Registro del proyecto.													X			
4.	Etapa de ejecución.												X	X	X		
5.	Elaboración de base de datos.												X	x	X		
6.	Análisis de datos.														X		
7.	Redacción de informe final.															X	
8.	Entrega de Tesis.																X
9.	Publicación.																X

## 19.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ayoub Moubareck C, Hammoudi Halat D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(3).
2. Beijerinck M. Pigmenten als oxydatieproducten gevormd door bacterien. *Versl Koninklijke Akad Wetensch Amsterdam*. 1911;19:1092–1103.
3. 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.
4. Bouvet PJ, Grimont PA. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. *Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie*. 1987;138(5):569–578.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Spellberg B, Rex JH. 2013. The value of single-pathogen antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov* 12:963.
10. Lin, M. F., y Lan, C. Y. 2014. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: from bench to bedside. *Word J. Clip Cases* 2, 787-814.
11. Fournier, P. E., y Richet, H. (2006). The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin. Infect. Dis*. 42, 692-699.
12. 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.
13. 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>

14. 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
15. 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.
16. Demirdal T, Sari US, Nemli SA. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;15:11.
17. Spellberg B, Bonomo RA. Combination therapy for extreme drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Ready for prime time? *Crit Care Med*. 2015;43(6):1332-4.
18. Li YJ, Pan CZ, Fang CQ, Zhao ZX, Chen HL, Guo PH, et al. Pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitalized patients: genetic relationships, risk factors and mortality. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):371.
19. 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.
20. Nho JS, Jun SH, Oh MH, et al. *Acinetobacter Nosocomialis* secretes outer membrane vesicles that induce epithelial cell death and host inflammatory responses. *Microb Pathog*. 2015;81:39-45.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(12):751–762.
25. 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.
26. 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.
27. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A y col. Acute respiratory distress syndrome. *Primers Nat Rev Dis*. 2019; 5 (1): 18.

28. 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.
29. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
30. OMS. Situation Report Weekly Epidemiological Update al 09 de febrero del 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---9-february-2021>.
31. Bai YX, Xu YH, Wang X, Sun C, Guo Y, Qiu S, et al. Advances in SARS-CoV-2: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(17):9208-15.
32. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(21):11727-34.
33. Zhao G, Su Y, Sun X, Cui X, Dang L, Zhao L, et al. A comparative study of the laboratory features of COVID-19 and other viral pneumonias in the recovery stage. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23483.
34. Menezes MCS, Pestana DVS, Gameiro GR, da Silva LFF, Baron E, Rouby JJ, et al. SARS-CoV-2 pneumonia-receptor binding and lung immunopathology: a narrative review. *Crit Care*. 2021;25(1):53.
35. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life*. 2020;72(10):2097-111.
36. Cheng LS, Chau SK, Tso EY, Tsang SW, Li IY, Wong BK, et al. Bacterial co-infections and antibiotic prescribing practice in adults with COVID-19: experience from a single hospital cluster. *Ther Adv Infect Dis*. 2020;7:2049936120978095.
37. Li J, Wang J, Yang Y, Cai P, Cao J, Cai X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):153.
38. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, Khodadadi J, Fotouhi-Ardakani R, Koohpaei A, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):646.
39. William Gustavo Lima, Ventilator associated pneumonia (VAP) caused by carbapenem-resistant *A. baumannii* in patients with COVID. 2020.

## 20. ANEXOS.

### ANEXO A. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No	Sexo	Edad	Fecha ingreso	Co-morbilidades	Fecha de aislamiento o A. baumannii	Patron de sensibilidad A. baumannii	Antibiotico empleado previo al aislamiento	Antibiotico empleado para A. baumannii XDR	Servicio a cargo	Dias de estancia hospital	Dias ventilacion mecánica	Dias de tratamiento	Valoracion por servicio de Infectologia a SI/NO	Defuncion SI/NO



## ANEXO B. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

#### Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	Mortalidad de pacientes con Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda severo por COVID-19 y neumonía por <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Area COVID del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, a 28 de mayo del 2021.
Número de registro institucional:	Pendiente
Justificación y objetivo del estudio:	Los pacientes con COVID-19 que desarrollan afectación pulmonar severa están predispuestos a neumonía por <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR, patología que aumenta aún más la morbi-mortalidad. El objetivo del estudio es describir los factores relacionados con la mortalidad de estos pacientes, a fin de crear estrategias para reforzar medidas de prevención y disminuir la mortalidad.
Procedimientos:	Se recabará información de expedientes médicos de pacientes que padecieron COVID-19 e infección por <i>Acinetobacter baumannii</i> hospitalizados del 1° de abril del 2020 al 1° de abril del 2021.
Posibles riesgos y molestias:	Ningunos
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Contribuir a mejorar la atención y crear medidas preventivas para evitar la sobreinfección por <i>Acinetobacter baumannii</i> en pacientes con COVID-19.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al terminar el estudio podrá acudir con los investigadores para conocer los resultados de participación.
Participación o retiro:	En caso de considerarlo conveniente puede restringir el uso de su información médica, sin que esto afecte la atención médica que fuera a recibir de forma subsecuente.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos y la información serán tratados con suma confidencialidad y privacidad. No se mencionará nombre alguno en cualquier publicación relacionada al mismo.

#### Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por \_\_\_\_ años tras lo cual se destruirá la misma.

#### En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Suria Elizabeth Loza Jalil

Colaboradores:

Cesar Augusto Morales Rodríguez

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del 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: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx)

Nombre y firma del participante

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