



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**ALTA MULTIDROGO-RESISTENCIA ASOCIADA A
MARCADORES DE ADHESIÓN EN *Acinetobacter
baumannii*.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
BIÓLOGA

PRESENTA:

RANGEL OLIVARES ANA KAREN

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Gloria Luz Paniagua Contreras



Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“Maravillarse es el primer paso
para un descubrimiento”

-Louis Pasteur

Dedicatoria

Quiero dedicar este trabajo esencialmente a mi mamá quien toda mi vida me ha apoyado y ha luchado por darme lo mejor, quien me ha impulsado a ser una persona exitosa y alcanzar mis metas, siempre tendré en mente su frase única de toda la vida "Tú puedes hija, eres muy inteligente", a mi padre que a pesar de las dificultades me ayudó a sustentar mis gastos, y me alienta el ser curiosa, y aprender más, a mis hermanas, Thelma por inspirarme el ser apasionada, a ver siempre la vida desde otras perspectivas, a impulsar mi gusto por las ciencias, a ser dedicada y apoyarme con dificultades que he tenido a lo largo de mi vida como estudiante y finalmente a mi hermana Joselyne por siempre escucharme, el permitirme mostrarle y enseñarle con emoción las experiencias interesantes que he tenido y aprendido de la carrera.

Agradecimientos

Le agradezco profundamente a mi mamá por siempre estar para mí, apoyarme y acompañarme a lo largo de mi vida, por enseñarme a no conformarme y siempre por más, mamá eres un ejemplo para mí, por tu paciencia, tus valores, ser tan trabajadora y siempre apoyarme a mi y a mis hermanas, mis logros son también tuyos, en verdad gracias.

Le agradezco a mi padre por su apoyo económico y cuando tenía mis proyectos de la escuela ayudarme a realizarlos; a mis hermanas Thelma y Joselyne por escucharme y apoyarme en mi carrera; a mi tía Fran por su ayuda, sus consejos de vida y por estar siempre en cada logro que he tenido y gracias por motivarme a seguir, y siempre estar orgullosa de todas nosotras sus sobrinas, sé que siempre contaré con su apoyo.

Le agradezco a mi mejor amiga Belita por ser tan increíble persona, y ser un confort para mí en mis momentos difíciles, juntas nos ayudamos a sobrellevar cualquier situación de la carrera y de la vida, te quiero un montón; a mi novio Adrián por escucharme, aconsejarme, motivarme, celebrarme y felicitarme en cada pequeño logro, animarme a avanzar en mi carrera, y a crecer en todo aspecto, gracias mi amor; a mis amistades de la carrera; Mariana me diste mucha motivación, eres una mujer admirable, una gran bióloga y amiga, la carrera no hubiera sido lo mismo sin ti y Xoch; a Xoch gracias por ser una amiga tan leal y siempre está abierta a enseñarme; a Dana, Dani, y Eleazar, en serio que fueron mi ejemplo a seguir toda la carrera, siempre fueron para mi los mejores y más apasionados e inteligentes biólogos en formación, cada uno tiene una pasión muy intensa por alguna área de la Biología Dana la mejor Botánica, y mis respetos para ti, Dani biólogo de tratamiento de aguas, poeta, y divulgador científico, toda una caja de monerías y Eleazar el más etólogo, ecólogo de todos, en general, todos ustedes amistades bellas de la carrera, tienen un lugar especial en mi corazón y no puedo esperar para poder verlos brillar a todos en sus respectivas áreas.

A mis amigos de maestría Palomita y Alan por siempre estar dispuestos resolver mis dudas, por los momentos amenos en el laboratorio, gran suerte coincidir con ustedes y poder debatir sobre las ciencias y formar una linda amistad; a mis amigas tesisistas, Alexa, Dana, Sam, Andy, y Lorena; por su amistad y compañerismo en esta etapa, su apoyo ya sea en el laboratorio, en exámenes, trámites, etc. atesoro mucho la gran amistad que tenemos, Gracias a todas.

Les agradezco totalmente a mis tutores; la Dra. Gloria Luz Paniagua por todas sus enseñanzas en clases, tanto como en el laboratorio, por su manera de motivarnos y aconsejarnos a mi y a mis compañeras tesisistas; al Dr Eric Monroy por sus enseñanzas, él siempre estar al pendiente y dispuesto a ayudarme, los dos fueron mis guías y son mis modelos a seguir, los admiro mucho, tanto como en lo académico como la calidez de personas que son, gracias, gracias, gracias.

Índice.

“Maravillarse es el primer paso para un descubrimiento”	2
-Louis Pasteur.....	2
Dedicatoria.....	3
Agradecimientos	4
1. Resumen.....	7
2. Introducción.....	8
2.1 Características generales de <i>Acinetobacter baumannii</i>	8
2.2 Patogenicidad.	9
2.3 Factores de virulencia en <i>A. baumannii</i>	11
2.4 Resistencia a los antibióticos.	13
2.5 Mecanismo de acción de los antibióticos.....	14
2.6 Resistencia intrínseca.....	14
2.7 Adquisición de genes.....	14
2.8 Panorama epidemiológico en México y en el mundo.....	16
3. Antecedentes.	18
4. Justificación.....	20
5. Objetivos.	21
5.1 Objetivo general.	21
5.2 Objetivos particulares.....	21
6. Material y métodos.....	22
6.1 Obtención de las cepas.....	22
6.2 Determinación de la resistencia a los antibióticos.....	22
6.3 Extracción del DNA	23
6.5 Identificación de los genes de adhesión en las cepas.	24
6.6 Electroforesis.	25
6.7 Análisis estadístico	26
7. Resultados.	27
7.1 Origen de las cepas	27
7.2 Edad y sexo de los pacientes estudiados	28
7.3 Detección de <i>A. baumannii</i> por PCR.....	29
7.4 Resistencia a los antibióticos.....	30
7.5 Detección de los genes de virulencia en las cepas.....	31
7.6 Distribución de los genes de virulencia en las cepas según diagnóstico clínico.....	33

7.7 Análisis estadístico	35
8. Discusión.....	36
8.1 Pacientes analizados	36
8.2 Resistencia a los antibióticos.....	37
8.3 Factores de virulencia.....	38
8.4 Gen <i>papG III</i>	39
9. Conclusiones.....	40
10. Literatura citada.....	41

1. Resumen

Acinetobacter baumannii es una bacteria patógena oportunista asociada a múltiples infecciones hospitalarias, principalmente en pacientes inmunocomprometidos. La patogenicidad de *A. baumannii* se debe a los diferentes factores de virulencia que posee (adhesinas, sistemas de adquisición de hierro, protectinas y toxinas). El tratamiento médico de los pacientes infectados por *A. baumannii* se complica debido a la emergencia de cepas multidrogo-resistentes (MDR). En este trabajo se determinó la frecuencia de los genes de adhesión (*fimH*, *papC* y *papGIII*) y de protectinas (*kpsMTII*) relacionados con la multirresistencia a los antibióticos en cepas hospitalarias de *A. baumannii*.

Se analizaron 60 cepas de *A. baumannii* aisladas de pacientes con diferentes patologías como, bacteriemia, neumonía, absceso hepático, úlcera sacra, y otros, que fueron atendidos en el Hospital General Regional (HGR) No.72 del IMSS, Edo. de México. La identificación de *A. baumannii* se realizó mediante la amplificación de la región 16S-23S del gen *rRNA* por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) convencional. El fenotipo de resistencia a los antibióticos se determinó por el método de Kirby-Bauer, y los genes de virulencia por el método de la PCR convencional.

Los genes de adhesión identificados con más frecuencia entre las cepas fueron *fimH* (96.6%) y *papC* (86.6%) y de protectinas *kpsMTII* (80%). El 100% (n=60) de las cepas fue resistente a ampicilina, carbenicilina y cefalotina, en cada caso, 97% (n=58) a norfloxacin, 95% (n=57) a cefuroxima y trimetoprim y sulfametoxazol, 93% (n=56) a cloranfenicol, 92% (n=55) a nitrofurantoína y ciprofloxacina, 87% (n=52) a amikacina, 83% (n=50) a Netilmicina y finalmente 80% (n=48) a gentamicina.

La elevada frecuencia en las cepas de los genes de adhesión a las células epiteliales y de protectinas que favorecen la evasión de la respuesta inmune, sumado a la elevada multidrogo-resistencia son factores de alto riesgo que incrementan la cronicidad de las infecciones y la mortalidad de los pacientes infectados.

2. Introducción.

2.1 Características generales de *Acinetobacter baumannii*.

El género *Acinetobacter* pertenece al filo Proteobacteria y a la familia *Moraxellaceae* que está integrada por 26 especies. La especie *Acinetobacter baumannii* tiene distintas genotipos, las cuales han sido definidas mediante hibridación de DNA (Vila *et al.*, 2010). Las principales genotipos de *Acinetobacter baumannii* patógenas en los humanos son; *Acinetobacter calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomiales*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. Iwoffii*, *A. johnsonii* y *A. ursingii* (Figura 1; Nemec *et al.*, 2011).

Acinetobacter baumannii es una bacteria Gram-negativa aerobia, catalasa positiva, oxidasa negativa, inmóvil, no esporulada y de forma cocobacilar. Son ubicuas en la naturaleza y están ampliamente distribuidas en el suelo y el agua (Bergogne-Bérézin & Townwe, 1996). También forma parte de la microbiota natural de la piel humana y se sabe que puede colonizar transitoriamente el tracto respiratorio superior sin causar alguna afectación a las personas sanas (Cundell *et al.*, 2018), también es un patógeno frecuente en infecciones cutáneas y respiratorias (Ambrosis *et al.*, 2017). Son similares a las enterobacterias en cuanto a su crecimiento y la incapacidad de fermentar algunos carbohidratos y reducir nitratos, puede aislarse de distintas muestras de sitios estériles (sangre, líquido de lavado broncoalveolar) (Kenneth *et al.*, 2022). *A. baumannii* tiene cierta tendencia a retener el cristal violeta, y muchas veces lo identifican como cocos Gram-positivos, sus colonias son de 1 a 2 mm de diámetro, no pigmentadas, sin embargo se caracterizan por ser abombadas y mucoides, pueden ser lisas o tener depresiones.

A. baumannii se caracteriza por la hemólisis de los eritrocitos, la acidificación de la glucosa, y el crecimiento a 44°C (Mandel *et al.*, 2015).

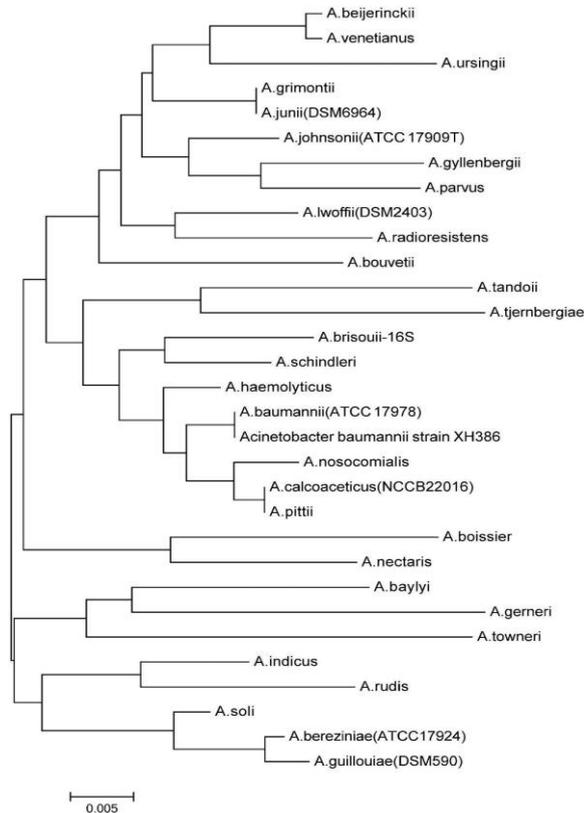


Figura 1. Árbol filogenético de *Acinetobacter* spp., se derivaron secuencias del gen 16S rRNA de NCBI GenBank. El árbol se generó con MEGA 6.0 utilizando la meta de unión de vecinos Od con 500 bootstraps y configuraciones estándar (Fang *et al.*, 2016). Se muestra la clasificación del género *Acinetobacter* y sus distintas especies hermanas .

2.2 Patogenicidad.

Acinetobacter baumannii puede ingresar fácilmente al cuerpo a través de heridas abiertas, catéteres intravasculares y ventiladores mecánicos (Peleg *et al.*, 2008). Las rutas más frecuentes de transmisión bacteriana incluyen los dispositivos médicos contaminados, como los ventiladores y catéteres venosos centrales (Munoz *et al.*, 2008).

Acinetobacter baumannii se caracteriza por causar infecciones nosocomiales y son un gran problema en las áreas hospitalarias de cuidados intensivos, provocando principalmente bacteriemias, neumonía, infecciones del tracto urinario, meningitis e incluso endocarditis (Figura 2; Huang *et al.*, 2013). También puede causar otras posibles infecciones en la piel, tejidos blandos, los ojos y meningitis secundaria (Falagas *et al.*, 2007).

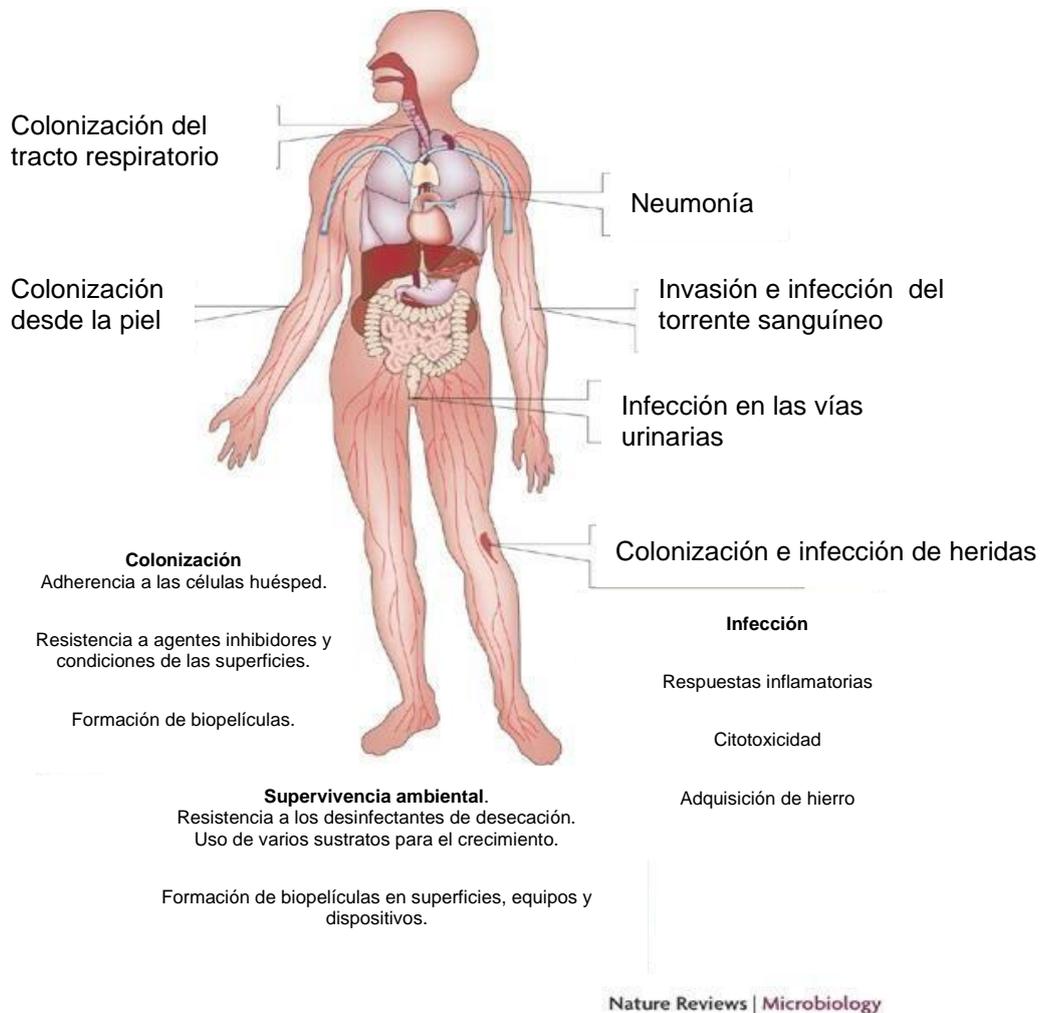


Figura 2. Factores que contribuyen al desarrollo ambiental de *Acinetobacter baumannii*; persistencia, infección y colonización del huésped (Dijkshoorn *et al.*, 2007). Se muestra el proceso de colonización y las infecciones que se van suscitando; primero; Adherencia a las células huésped el cual se considera un primer paso en el proceso de colonización; Supervivencia y crecimiento en la piel y mucosas del huésped; Crecimiento en superficies mucosas y dispositivos médicos, como los catéteres intravasculares y los tubos endotraqueales, pueden provocar formación de biopelículas, lo que aumenta el riesgo de infección del torrente sanguíneo y las vías respiratorias y finalmente el Quorum sensing puede tener un papel regulatorio en formación de la biopelícula.

Las infecciones más comunes causadas por *A. baumannii* son neumonía asociada a ventilador e infecciones del torrente sanguíneo (Dijkshoorn *et al.*, 2007), las neumonías son un proceso inflamatorio del parénquima pulmonar (Iñaki *et al.*, 2003) y las infecciones del torrente sanguíneo son causadas por bacterias que ingresan al torrente sanguíneo, denota una infección grave que puede conducir a una elevada morbilidad y mortalidad (Babita *et al.*, 2013). Además las infecciones son más comunes en pacientes que padecen una enfermedad subyacente o que se han sometido a procedimientos importantes.

Se han descrito varios factores de riesgo que favorecen el desarrollo de una infección por *A. baumannii* entre los que se encuentran la inmunodepresión, enfermedades comórbidas (enfermedades de base), el uso previo de antibióticos etc. (Roca *et al.*, 2012). Debido a esto, en los hospitales existen medidas preventivas, como la desinfección ambiental y el lavado frecuente de manos, para el control y la prevención de brotes de cepas de *A. baumannii* multidrogo-resistentes (MDR) entre los pacientes hospitalizados.

2.3 Factores de virulencia en *A. baumannii*.

La patogenicidad de *A. baumannii* se debe a que es portadora de múltiples genes de virulencia (tabla 1) que se describen a continuación:

Adhesinas. Son proteínas que tienen afinidad por los azúcares que ayudan a la bacteria a adherirse al epitelio, son importantes debido a que si las bacterias no se adhieren, se eliminan por secreciones mucosas y otros líquidos que hay en la superficie de los tejidos (Meylan *et al.*, 2006). Estas adhesinas se unen a receptores complementarios de tejidos del hospedero (Wu *et al.*, 2008).

Fimbrias. Son apéndices de proteínas anclados a la membrana externa de la bacteria, pueden ser rígidas o flexibles, sirven de soporte para las adhesinas, están encargadas de reconocer a su receptor en la célula hospedera (González *et al.*, 2003).

Cápsula. Es una red de polímeros que cubre la superficie bacteriana, para proteger a la bacteria de la respuesta inflamatoria del hospedero. La cápsula constituye el antígeno K (Murray *et al.*, 2009). El antígeno K es el mayor factor de virulencia que ayuda a que *A. baumannii* evada el sistema inmune del hospedero (Janardhana *et al.*, 2023).

LPS. Son moléculas de una potente acción endotóxica, se le atribuye mantenimiento de la membrana externa, mimetismo molecular, inhibición de anticuerpos, activador del sistema inmune y mediación en la adherencia a las células y tejidos hospederos (Raetz *et al.*, 2002).

Sistemas de adquisición de hierro. Son utilizados por las bacterias para sobrevivir en el hospedero, ya que el hierro es un nutriente esencial para la multiplicación bacteriana (Ilbert *et al.*, 2013). Es necesario para la progresión de la infección, ya que se requiere para producir energía, en la cadena de transporte de electrones, reparación de DNA y replicación, funciones de expresión génica (Caza *et al.*, 2013).

Porinas. Son canales de proteínas embebidos en la membrana externa de las bacterias Gram-negativas que trabajan como filtros, estas moléculas tienen la capacidad de retardar el acceso de los antibióticos al

interior de la bacteria. En *A. baumannii* la porina OmpA es el factor de virulencia mejor caracterizado con una variedad de propiedades biológicas (McConnell *et al.*, 2011).

Función	Gen	Producto
Adhesión	<i>papC</i> <i>papG II y III</i>	- Pili asociado a pilonefritis tipo C - Pili asociado a pielonefritis tipo G (Gatya <i>et al.</i> , 2013)
Fimbrias	<i>sfa</i> <i>afa</i> <i>fim</i> <i>fim H</i>	- fimbria S - adhesina afimbrial I - fimbria tipo 1 (Askari <i>et al.</i> , 2019) - fimbria tipo H que codifica la parte superior de los cilios (Mujahid <i>et al.</i> , 2019)
Cápsula	<i>kpsMT II</i> <i>traT</i>	- Antígeno capsular tipo K - proteína de membrana externa (Askari <i>et al.</i> , 2019)
Sistemas de adquisición de hierro	<i>iutA</i> <i>fyuA</i>	- Gen receptor de aerobactina férrica - Receptor de yersiniabactina (Askari <i>et al.</i> , 2019)
Citotoxinas	<i>cnf 1 y cnf 2</i>	- Factor citotóxico necrotizante (Askari <i>et al.</i> , 2019)

Tabla 1. Genes de virulencia en *Acinetobacter baumannii*.

Acinetobacter baumannii también tiene la capacidad de formar biopelícula, esto puede jugar un rol importante en el proceso de la colonización (Perkins *et al.*, 2010; Figura 3). La biopelícula es una comunidad altamente estructurada de bacterias adjuntas a una superficie (Costerton *et al.*, 1999). La biopelícula se forma cuando las bacterias detectan parámetros ambientales como; disminución o aumento de la disponibilidad de nutrientes y de hierro, cambios en osmolaridad, pH, tensión del oxígeno y la temperatura (Stoodley *et al.*, 1997). La biopelícula ayuda a la bacteria a resistir la desinfección mientras dan paso a que adquieran genes de resistencia (Cox *et al.*, 2013) y por tanto facilitan la persistencia del patógeno (Camp *et al.*, 2010).

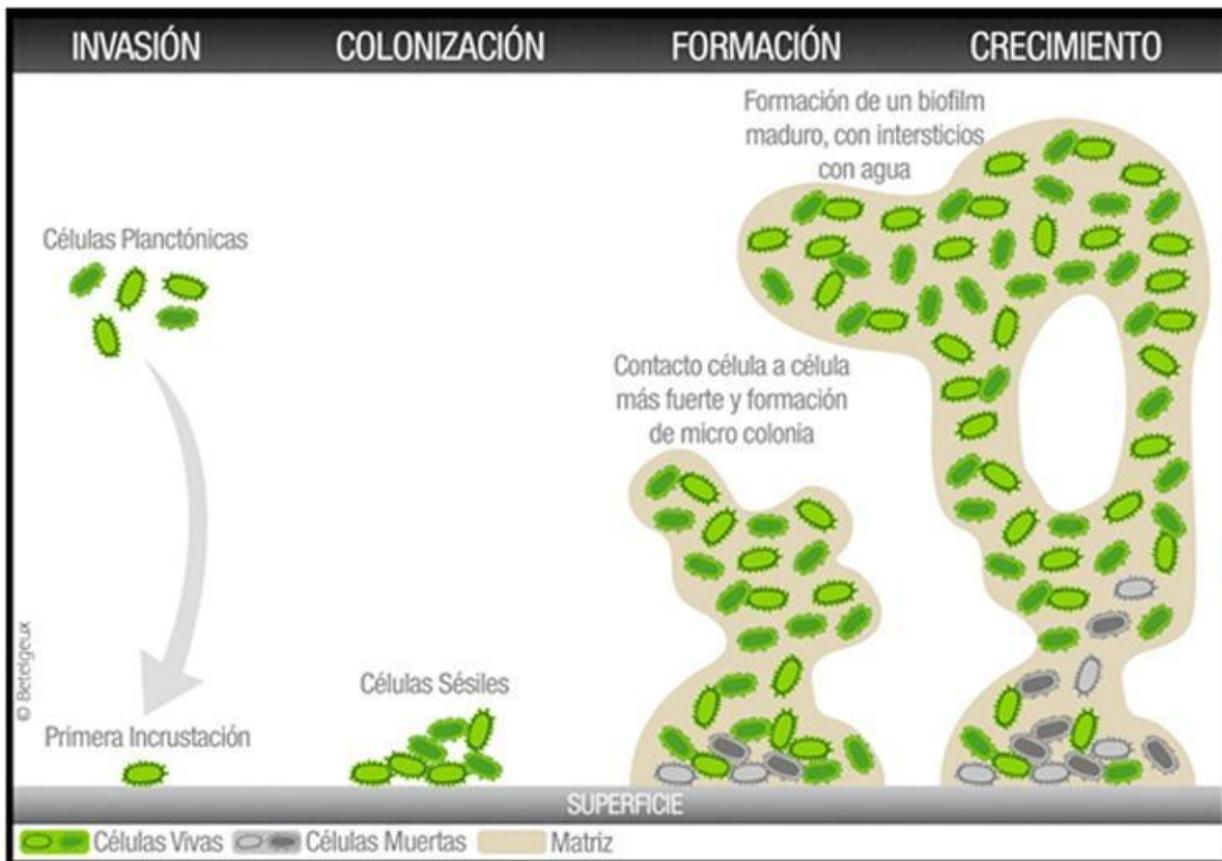


Figura 3. Formación y estructura de la biopelícula (Herrera *et al.*, 2004).

2.4 Resistencia a los antibióticos.

El empleo excesivo de los antibióticos para el tratamiento en humanos, animales o en la agricultura ha originado con el tiempo la selección de bacterias Multidrogo- resistentes (MDR) (resistentes al menos a 3 antibióticos de tres familias farmacológicas distintas), Extensamente drogo-resistentes (XDR; bacterias resistentes a casi todos los antibióticos de la mayoría de las familias, excepto a antibióticos de una o dos familias distintas) y Pandrogo-resistentes (PDR: bacterias resistentes a todos los antimicrobianos de todas las categorías farmacológicas), (Magiorakos *et al.*, 2011).

El tratamiento médico de las infecciones hospitalarias por *A. baumannii* es un gran problema de salud debido a la emergencia de cepas multidrogo-resistentes (APIC guide 2010). El incremento de cepas de *A. baumannii* multidrogo-resistentes se debe a que acarrea numerosos genes de resistencia a los antibióticos, incluyendo el gen que codifica para β -lactamasa AmpC, que origina resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, a los monobactámicos y, a las combinaciones de inhibidores de β -lactamasas (Jamenson, 2020). También es portadora de genes que

codifican para las β -lactamasas de espectro extendido (BSBL), de Metallo- β -lactamasas (MBLs; Curiel *et al.*, 2019) y de genes de resistencia a los aminoglucósidos y fluoroquinolonas (Bou *et al.*, 2019). La resistencia a los carbapenémicos puede ocurrir por mecanismos distintos que incluyen la producción de carbapenemasas, una baja permeabilidad por mutaciones en la porina, una sobreexpresión de bombas de eflujo, y cambios en las proteínas de unión a la penicilina (Munoz *et al.*, 2008).

2.5 Mecanismo de acción de los antibióticos.

La resistencia bacteriana a los antibióticos ocurre principalmente por tres mecanismos: 1. Resistencia intrínseca, 2. Mutaciones o recombinaciones, que dan lugar a nuevos genes de resistencia y 3. Adquisición de genes de resistencia a partir de una fuente exógena (Di Conza *et al.*, 2013).

2.6 Resistencia intrínseca.

Ocurre cuando todas las cepas pertenecientes a la misma especie son resistentes a un antibiótico, se le conoce como resistencia natural o resistencia intrínseca. Puede producirse por particularidades de la pared bacteriana que impiden acceder al antibiótico a su blanco, como es el caso de las bacterias Gram-negativas que son naturalmente impermeables a la penicilina G, o algunas bacterias micoplasmas que carecen de una pared celular típica y son resistentes a penicilinas (Oromí *et al.*, 2000). Mutación o recombinación genética. Son cambios espontáneos en el material genético bacteriano, se deben a varios factores, principalmente a los errores que cometen las enzimas que incorpora nucleótidos

en el proceso de replicación del DNA y que en cierta proporción dichos errores

permanecen sin ser corregidos por los mecanismos reparadores (Mendoza *et al.*, 2011).

2.7 Adquisición de genes

La adquisición de genes de resistencia a los antibióticos ocurre mediante la transferencia horizontal mediante los procesos de conjugación, transformación o transducción. La conjugación es la transferencia del ADN a través de un puente intracitoplasmático que se forma entre una bacteria donadora y otra receptora, mediante el pili sexual que interviene para reconocer a la célula receptora. El proceso de la transformación ocurre mediante la captura del ADN que se encuentra libre en el medio y su posterior incorporación al cromosoma bacteriano. El proceso de la transducción se lleva a cabo mediante la transferencia del material

genético a través de un agente transportador que suele ser un bacteriófago (Murray *et al.*, 2021; Juhas *et al.*, 2008).

Los principales antibióticos que se recomiendan para tratamiento empírico de primera o segunda elección para los síndromes infecciosos son los Betalactámicos, Nitrofuranos, Aminoglucósidos, Sulfonamidas, Anfenicoles, Fluoroquinolonas, Penicilinas, Cefalosporinas de primera generación, Tetraciclinas e Imidazoles (WHO, 2021). El mecanismo de acción de los beta lactámicos es la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, los anfenicoles y los aminoglucósidos inhiben la síntesis proteica, las sulfonamidas bloquean la síntesis de factores metabólicos, las fluoroquinolonas alteran el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos (Calvo *et al.*, 2009), las cefalosporinas actúan inhibiendo la biosíntesis de peptidoglicanos, los nitrofuranos generan derivados tóxicos que dañan el DNA e interfieren con la síntesis proteica bacteriana al unirse al ribosoma 30S bloqueando el reconocimiento del codón-anticodón (Andraca *et al.*, 2001), y las tetraciclinas inhiben la síntesis proteica de la porción 30S ribosomal de las bacterias (Figura 4; Vicente *et al.*, 2010). *A. baumannii* como bacteria Gram-negativa, produce bombas de expulsión que permiten la exportación de antibióticos, reduciendo las concentraciones intracelulares. El bombeo de antibióticos fuera de la bacteria disminuye la concentración del fármaco dentro de la célula lo que confiere la supervivencia bacteriana (Nikaido, 2001).

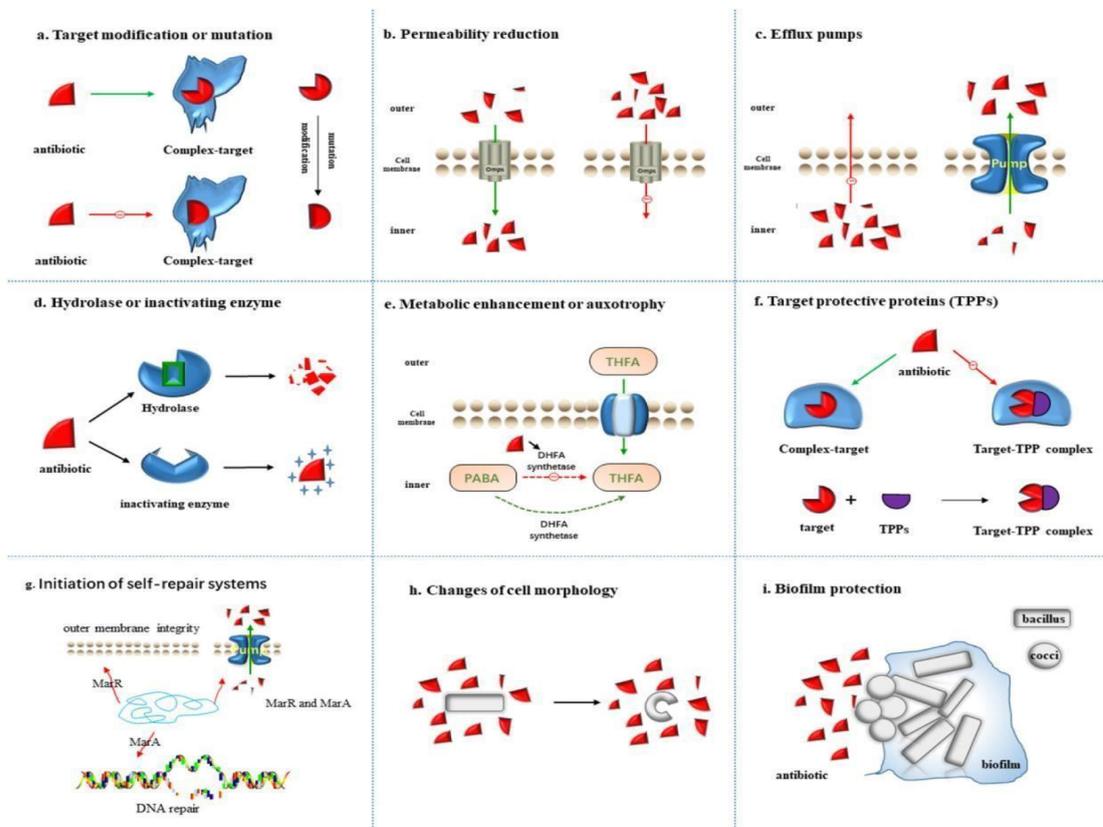


Figura 4. Mecanismos de resistencia a los antibióticos. (a) Modificación del objetivo; (b) Reducción de la permeabilidad; (c) bombas

de eflujo; (d) hidrolasa o enzima inactivante; (e) Mejora metabólica o auxotrofia; (f) proteína protectora diana; (g) Iniciación de sistemas de autorreparación; (h) Cambios de morfología celular; (i) Resistencia cooperativa comunitaria. Los triángulos rojos indican antibióticos (Zhang *et al.*, 2022).

2.8 Panorama epidemiológico en México y en el mundo.

En cuanto al estado epidemiológico en México de las enfermedades nosocomiales causadas ya sea por *A. baumannii* u otros patógenos de importancia médica, actualmente existen organismos y estatutos para su control, por ejemplo, La UVEH que es la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria, la cual se creó para la vigilancia, prevención y control de las infecciones nosocomiales y para delimitar las complicaciones infecciosas a los pacientes durante su hospitalización (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 2018).

También existe la Dirección General de Epidemiología (DGE), que está encargada de monitorear las IAAS (Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud), y en esta institución se encuentra la RHOVE (Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica) en la cual, en el último boletín (RHOVE, 2023), presentó a la bacteria *Acinetobacter baumannii* como el 4to microorganismo causante de infecciones nosocomiales en los hospitales mexicanos de todo el país pertenecientes a la RHOVE.

Aunado a esto, también se halla la NOM-045-SSA2-2005, para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales. Donde declara que la RHOVE es la principal fuente de información epidemiológica y que tendrá uso clínico, estadístico, epidemiológico y de salud pública, al igual que declara los criterios para el diagnóstico de enfermedades nosocomiales así como la notificación y distribución de la información hospitalaria. Además de que la UVEH coordinará y supervisará y evaluará acciones y actualizará la información a los hospitales (Secretaría de Salud, 2005).

Por consiguiente, la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) es un organismo bastante importante de información al igual que la Red Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) en la cual participan 31 hospitales repartidos en 13 entidades federativas de la República mexicana donde reportan que *A. baumannii* es la especie bacteriana que presenta la tasa más alta de resistencia entre los microorganismos Gram negativos analizados (PUCRA, 2020). Sin embargo no todos los hospitales mexicanos están censados y es imposible generar datos contundentes, sumando además que algunos como la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (UVEH) y en

los últimos reportes de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) no dan registros de la resistencia antimicrobiana o los datos son insuficientes, y en definitiva ninguna institución ya mencionada nos da información de las características de los genes de asociados a la virulencia en *A. baumannii*.

En toda América, existe una institución llamada Organización Panamericana de la Salud (OPS), en la cual se vigilia y se adoptan estrategias para el tratamiento de enfermedades infecciosas, provocadas por distintos patógenos, aquí se realizan investigaciones y además se encuentran publicaciones de las principales infecciones bacterianas, e información de como tratarlas con base en su resistencia (OPS, 2019).

A. baumannii se encuentra clasificado como un patógeno de importancia global y está incluida en la lista de patógenos de prioridad crítica junto con *Pseudomonas aeruginosa* (WHO, 2014). En 2019 se hizo una estimación del número de muertes causadas por *A. baumannii* alrededor del mundo en donde hubo más 250,000 muertes asociadas a la resistencia antimicrobiana y que junto con *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *K pneumoniae*, *S pneumoniae* y *P. aeruginosa* fueron responsables de 3.57 millones de muertes en ese año (Murray *et al.*, 2022).

En México a pesar de contar con organismos y leyes que favorezcan el control epidemiológico de *A. baumannii*, no existe información sobre sus características de virulencia en pacientes hospitalizados, y si existe, solo se encuentra información asociada a la resistencia antimicrobiana, por lo que el presente trabajo contribuirá a determinar la frecuencia de genes de adhesión relacionada a la resistencia a los antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de pacientes del Hospital General Regional (HGR) núm 72 del IMSS, ubicado en el Municipio de Tlalnepantla de Baz, Estado de México.

3. Antecedentes.

En el año 2000 Bou y colaboradores en Madrid España realizaron un estudio donde se demostró la utilidad de las pruebas REP-PCR (Repetitive extragenic palindromic sequence- based polymerase chain reaction) y AP-PCR (arbitrary primer sequence- based polymerase chain reaction), así como la Técnica de Electroforesis en Gel de Campos Pulsados (PFGE) para la tipificación molecular de *A. baumannii*. Se analizaron 229 cepas aisladas de 29 pacientes del hospital Ramón y Cajal de Madrid, en las cuales se observó un elevado porcentaje de resistencia a los antibióticos penicilina, ceftazidima, cefepima, cefpiroma, aztreonam, gentamicina netilmicina y amikacina. Los resultados demostraron que los brotes fueron debido a cepas IMRAB (imipenem- and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*).

En 2019 Wernsdorfer y colaboradores en Frankfurt, Alemania, realizaron un estudio sobre la adhesina autotransportadora trimérica (Ata), la cual está identificada como factor de virulencia en muchas bacterias Gram negativas. El análisis filogenético demostró que el 78% de las cepas de *A. baumannii* presentó el gen *ata* en su DNA.

En 2019 Alcántar y colaboradores en la Ciudad de México, México, investigaron el perfil de resistencia antimicrobiana y de virulencia, la inmunidad innata en respuesta a la diseminación clonal de *A. baumannii* en pacientes del Hospital Civil de Guadalajara (HCG), Hospital General Ignacio Zaragoza (HRGIZ) y de la sala de pediatría del Hospital General de México Eduardo Liceaga. Analizaron 252 cepas de *A. baumannii* aisladas de pacientes con infecciones nosocomiales entre 2015 y 2016, todas estas cepas mostraron un perfil de resistencia a los antibióticos. El resultado fue que 36.9% de las cepas acarrearon *bla*_{OXA-24} y *bla*_{TEM-1}, que codifican para resistencia a los carbapenemes y a los antibióticos β -lactámicos, respectivamente. También se realizó un análisis por Electroforesis en Gel de Campos Pulsados (PFGE). Se detectaron que las ST (sequence typing) 136 y ST 369 ocurrieron como un brote persistente relacionado a la resistencia a carbapenemes.

En 2019 Aliramenzani y colaboradores en un hospital de Theran, Irán, entre 2017 y 2018 realizaron un estudio para caracterizar los factores de virulencia y la formación de biopelícula en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de pacientes hospitalizados (n=100). Los genes de virulencia que se identificaron fueron *plcN* y *lasB* usando PCR donde, también se evaluó la formación de biopelícula bacteriana.

Como resultado 21 cepas fueron negativas a la formación de biopelícula, mientras que las demás cepas fueron capaces de formar biopelícula, débiles, moderada y fuerte.

En 2019 Askari y colaboradores en varias ciudades de Irán evaluaron las propiedades de resistencia a los antibióticos y los factores de virulencia (*imH*, *kpsMT II*, *papC* y *papGII, III*) en cepas de *A. baumannii* aisladas de muestras de carne cruda de ovejas, cabras y camellos. La identificación de las cepas se realizó por PCR amplificando el gen ribosómico 16S-23S. Más del 50% de las cepas aisladas mostró resistencia a estreptomina, gentamicina, cotrimoxazol, tetraciclina y trimetoprim.

4. Justificación.

De acuerdo con la World Health Organization *A. baumannii* está clasificada como una especie “de las más prioritarias” en el mundo, debido a su elevada resistencia a los antibióticos (WHO, 2014). Recientemente se han realizado estudios en diferentes partes del mundo sobre las características moleculares de virulencia y de resistencia a los antibióticos en *A. baumannii*, sin embargo en México existe poca información acerca de este patógeno por lo que el propósito de este trabajo es determinar la frecuencia de los genes de adhesión relacionada a la resistencia a los antibióticos en cepas hospitalarias de *A. baumannii*.

5. Objetivos.

5.1 Objetivo general.

Caracterización de genes de adhesión de *A. baumannii* relacionados con la multirresistencia a los antibióticos en cepas hospitalarias.

5.2 Objetivos particulares.

- Determinar la frecuencia *A. baumannii* relacionada al origen clínico.
- Determinar la resistencia a los antibióticos en las cepas por el método de Kirby-Bauer.
- Identificar los genes de adhesión *fimH*, *kpsMT II*, *papC* y *papG III* en las cepas.
- Establecer la frecuencia de los genes de virulencia y de resistencia a los antibióticos relacionada al tipo de infección.

6. Material y métodos.

6.1 Obtención de las cepas.

Se analizó un grupo de cepas de *A. baumannii* (n=60) aisladas de pacientes del Hospital General Regional No. 72 (IMSS), ubicado en el municipio de Tlalnepantla, Edo. de México, con diversos diagnósticos y de distintos procesos infecciosos, como urocultivos, heridas quirúrgicas, hemocultivos, secreción bronquial, etc, durante el periodo de septiembre de 2022 a abril de 2023. Las cepas se encuentran resguardadas en medio BHI (infusión -cerebro-corazón; MCD Lab., México) más glicerol y pertenecen al cepario del laboratorio de análisis clínicos de la Clínica Universitaria de la Salud Integral (CUSI), FES Iztacala.

6.2 Determinación de la resistencia a los antibióticos.

La resistencia a los antibióticos en las cepas de *A. baumannii* se realizó por el método de Kirby-Bauer. Para lo cual cada una de las cepas fue sembrada mediante hisopos estériles en la totalidad del Agar Mueller-Hinton (MH; MCD Lab., México) y se colocó un sensidisco con los 12 antibióticos a evaluar; Ampicilina, Carbenicilina, Cefalotina, Cefotaxima, Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Nitrofurantoína, Amikacina, Gentamicina, Netilmicina, Norfloxacina, Trimetoprim y Sulfametoxazol. Al término las cajas se incubaron a 37°C por 24 h. Finalmente se determinó la sensibilidad a los antibióticos midiendo el halo de inhibición con un vernier. Las cepas se clasificaron como susceptibles y/o resistentes de acuerdo a los criterios establecidos por el fabricante (MULTIBAC I.D, México; Tabla 2).

Antibiótico	Concentración (mcg)	Resistente (Halo \leq en mm)	Sensible (Halo \geq en mm)	Antibiótico	Concentración (mcg)	Resistente (Halo \leq en mm)	Sensible (Halo \geq en mm)
AM	10			NF	300	14	17
CB	100			AK	30	14	17
CF	30	14	18	GE	10	12	15
CFX	30	14	23	NET	30	12	15
CPF	5	15	21	CL	30	12	18
NOF	20	12	17	SXT	25	10	16

Tabla 2. Criterios de clasificación de susceptibilidad y resistencia a antibióticos en las cepas.

6.3 Extracción del DNA

La extracción de DNA de *A. baumannii* se realizó por el método de ebullición, para lo cual con una asa estéril se tomó una muestra de varias colonias a partir del crecimiento bacteriano en el agar nutritivo (MCD Lab., México) y se depositaron en un tubo con tapón de rosca de 16x150 que contenía 2 mL de agua desionizada estéril. El inóculo se agitó en un vortex por 30 segundos, se llevó a ebullición durante 20 min y posteriormente se incubaron en hielo por 10 minutos. Las muestras se centrifugaron a 14,000 rpm durante 10 min. El sobrenadante que contenía el DNA se transfirió a un tubo eppendorf estéril y se guardó a -20°C hasta su posterior utilización (Ooka *et al.*, 2009).

6.4 Identificación de *A. baumannii* por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa).

La identificación molecular de *A. baumannii* se realizó por PCR de punto final mediante la amplificación del gen 16S-23S rRNA utilizando los oligonucleótidos Forward (CATTATCACGGTAATTAGTG) y reverse (AGAGCACTGTGCACTTAAG) (Askari *et al.*, 2019). El volumen final para la mezcla de reacción fue de 25 μ L; 12 μ L de Taq DNA polimerase 2x Master mix Red (AMPLIQON Copenhagen, Denmark's), 9 μ L de agua libre de nucleasas, 1 μ L de cada oligonucleótido (forward y reverse; 10 pmoL, Integrated DNA Technologies, San Diego, CA, USA) y 2 μ L del DNA bacteriano. Las condiciones programadas en el termociclador de PCR consistieron en una fase de desnaturalización inicial de 6 minutos a 94°C, 30 ciclos de desnaturalización a 95°C por 1 minuto, alineamiento a 58°C por 1 minuto y extensión a 72°C por 40 segundos. Para terminar, la fase de extensión se prolongó por 5 minutos a 72°C. El tamaño del amplicón esperado fue de 208 pb.

6.5 Identificación de los genes de adhesión en las cepas.

Las condiciones técnicas de la PCR y los oligonucleótidos para identificar los genes de adhesión de *A. Baumannii* que comprenden *fimH* (fimbrial protein type H), *kpsMT II* (capsular antigen type K), *papC* (proteín associated with pyelonephritis), *papG II* (P fimbrial adhesin allele two gene) y *papG III* (P fimbrial adhesin allele three gene), fueron los descritos previamente (Askari *et al.*, 2019; Gatya *et al.*, 2013; Tabla 3). El volumen final para la mezcla de reacción fue de 25 μ L; 12 μ L de Taq DNA polimerase 2x Master mix Red (AMPLIQON Copenhagen, Denmark's), 9 μ L de agua libre de nucleasas, 1 μ L de cada oligonucleótido (forward y reverse; 10 pmoL, Integrated DNA Technologies, San Diego, CA, USA) y 2 μ L del DNA bacteriano.

Las condiciones de amplificación para *fimH* en el termociclador fueron, una fase de desnaturalización inicial de 4 minutos a 95°C, 34 ciclos de desnaturalización a 94°C por 1 minuto, alineamiento a 56°C por 45 segundos y extensión a 72°C por 1 minuto. Para terminar la fase de extensión se prolongó por 10 minutos a 72°C. El tamaño del amplicón esperado para *fimH* fue de 508 pb.

Las condiciones de amplificación de los genes *kpsMT II*, *papC*, consistieron en una fase de desnaturalización inicial de 6 minutos a 94°C, 34 ciclos de desnaturalización a 95°C por 50 segundos, alineamiento a

58°C por 70 segundos y extensión a 72°C por 55 segundos. Para terminar, la fase de extensión se prolongó por 10 minutos a 72°C. El tamaño del amplicón esperado para *kps MT II* fue de 272 pb, y de *papC* de 205 pb.

Las condiciones de amplificación del gen, *papG III*, consistió en una fase de desnaturalización inicial de 7 minutos a 95°C, 25 ciclos de desnaturalización a 94°C por 60 segundos, alineamiento y extensión a 72°C por 4 minutos. Para terminar, la fase de extensión se prolongó por 10 minutos a 72°C. El tamaño del amplicón esperado para *papGIII* fue de 258pb.

Gen	Secuencia 5`-3`	Tamaño del amplicón (pb)
16S-23S RNAr	F-CATTATCACGGTAATTAGTG R- AGAGCACTGTGCACTTAAG	208
<i>fimH</i>	F- TGCAGAACGGATAAGCCGTGG R- GCAGTCACCTGCCCTCCGGTA	508
<i>kpsMT II</i>	F- GCGCATTTGCTGATACTGTTG R- CATCCAGACGATAAGCATGAGCA	272
<i>papC</i>	F- GACGGCTGTACTGCAGGGTGTGGCG R- ATATCCTTTCTGCAGGGATGCAATA	205
<i>papG III</i>	F- GGCCTGCAATGGATTTACCTGG R-CCACCAAATGACCATGCCAGAC	258

Tabla 3. Primers usados para la detección de los genes de virulencia en *A. baumannii*.

6.6 Electroforesis.

El análisis de los amplicones de PCR se realizó utilizando la técnica de electroforesis en geles de agarosa al 2% con 4 microlitros de Mirori Green, como fluoróforo. El buffer de corrimiento fue el TBE 10x que se preparó con 108 g de tris base, 40 ml de EDTA

0.5 M, 55 g ácido bórico y se aforó a 1 L con agua destilada. Al término se realizó una dilución 1:10 del TBE 10x con agua destilada para obtener una solución TBE 1x. Las condiciones de corrimiento en la fuente de poder fueron; 120 volts, 94 miliamperios por 30 a 40 minutos. Finalmente los geles fueron visualizados en el transiluminador de luz UV y fotografiados mediante el sistema de fotodocumentación El logic 100, KODAK.

6.7 Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de la X² ($p < 0.05$) para establecer la relación entre la frecuencia de los genes de virulencia con relación al fenotipo de resistencia a los antibióticos.

7. Resultados.

7.1 Origen de las cepas

Se analizaron 60 cepas de *A. baumannii* aisladas de pacientes con diferentes infecciones. El diagnóstico más frecuente entre los pacientes fue la septicemia con un 36.7% (n= 22) de los casos, seguido por neumonía con un 28.3% (n=17), crisis miasténica y gangrena con 3.3% (n=2) y derrame, absceso hepático, cáncer ovárico, autólisis, fascitis, epilepsia y úlcera sacra con el 4.2% (n= 1), en cada caso (Tabla 5) .

Diagnóstico	Núm. de pacientes	Porcentaje
Septicemia	22	36.6
Neumonía	17	28.3
Infección Renal Crónica	8	13.3
Visera sacra	3	5
Crisis miasténica	2	3.3
Gangrena	2	3.3
Epilepsia	1	1.6
Fascitis necrotizante	1	1.6
Autólisis	1	1.6
Cáncer ovárico	1	1.6
Abceso hepático	1	1.6
Derrame	1	1.6

Tabla 5. Diagnóstico de los pacientes estudiados.

7.2 Edad y sexo de los pacientes estudiados

Se encontró que el 46.7% (n=28) de los pacientes fueron mujeres, y el 53.3% (n= 32) fueron hombres (Figura 5).

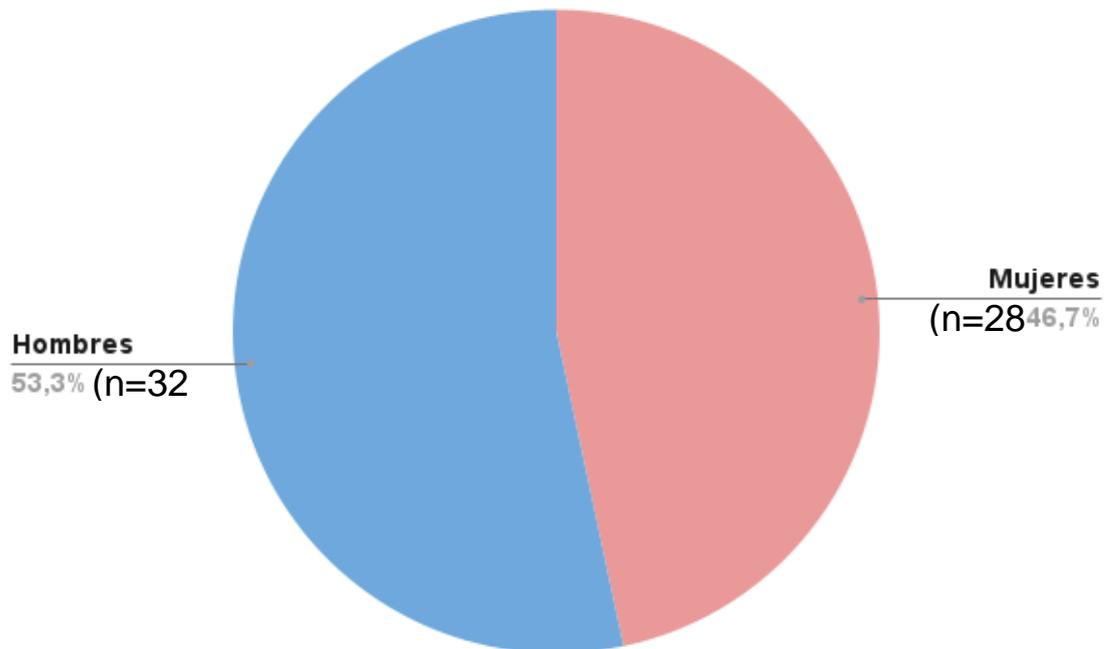


Figura 5. Distribución por sexo de los pacientes analizados.

El rango de edad de los pacientes más abundante fue de 46 a 71 años con un 58.3% (n=35) de prevalencia, seguido por el de 20 a 45 años con 26.7% (n=16) y por último de 72 a 97 años con un 15% (n=9) (Figura 6).

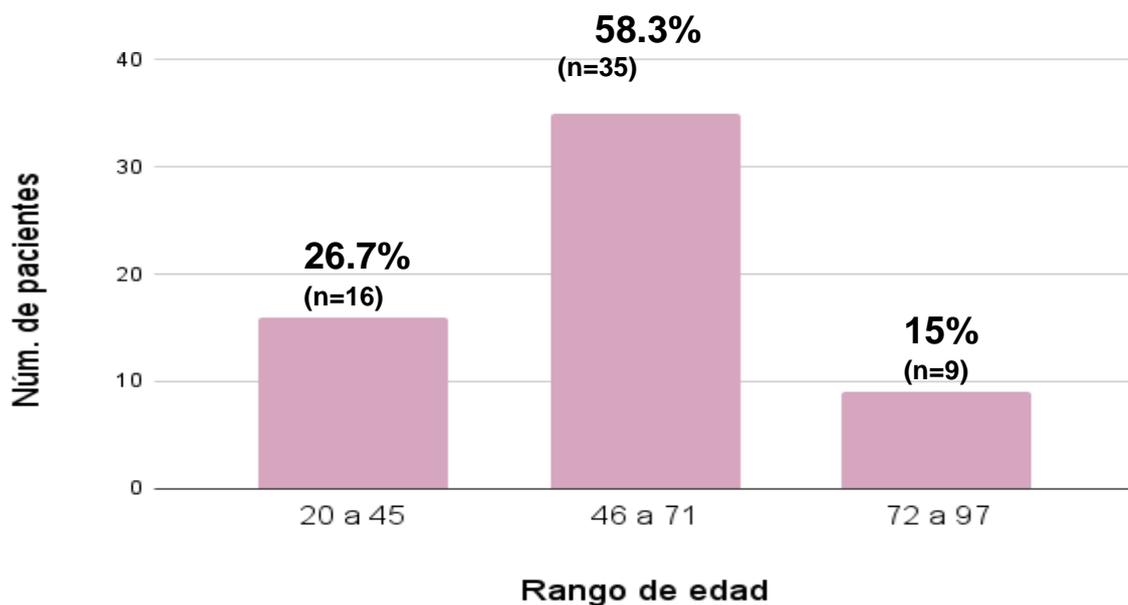


Figura 6. Distribución de los pacientes por rango de edad.

7.3 Detección de *A. baumannii* por PCR

Las cepas analizadas fueron identificadas molecularmente por PCR mediante amplificación de la región 16S-23S del gen rRNA (Figura 8).

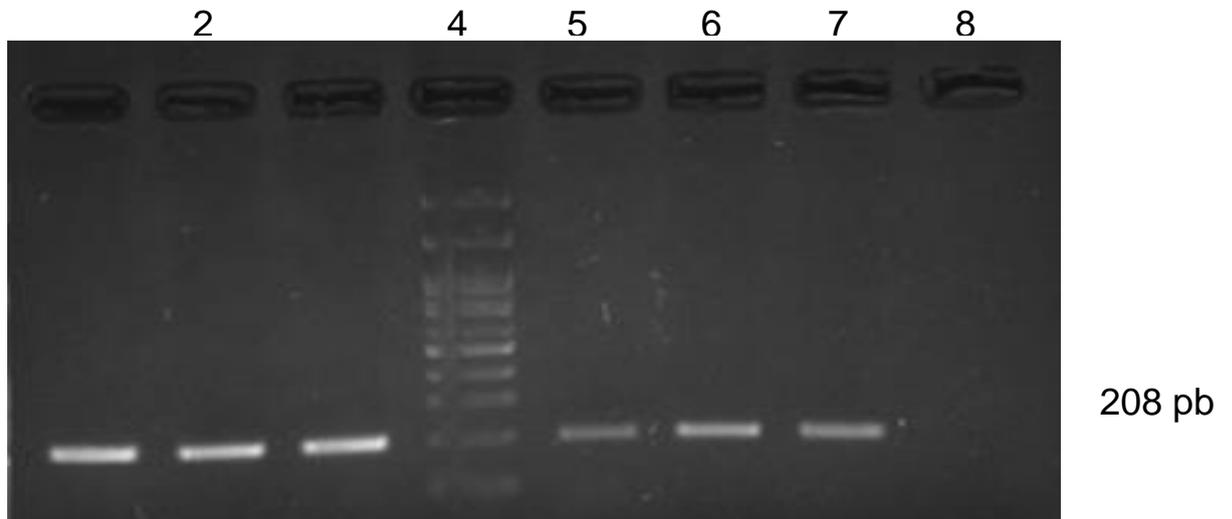


Figura 7. Detección por PCR de *A. baumannii* mediante la amplificación de la región 16S-23S del gen rRNA (208 pb). Carriles 1-3 y 5-6 cepas *A.baumannii* de pacientes; 4 marcador de peso molecular (100 pb); Carril 7, control positivo (cepa del cepario del laboratorio clínico). Carril 8, control negativo (sin DNA molde).

7.4 Resistencia a los antibióticos

En la figura 8 se muestra que el 100% (n=60) de las cepas fue resistente a ampicilina (AM), carbenicilina (CB), y cefalotina (CF) (figura 8), el 97% (n=58) de las cepas fue resistente a nitrofurantoína (NOF), 95% (n=57) a cefuroxima (CFX) y trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), en cada caso, 93% a cloranfenicol (CL) (n=56), 92% a norfloxacina (NF) y ciprofloxacina (CPF) (n=55), en cada caso, 87% a amikacina (AK) (n=52), 83% a netilmicina (NET) (n=50) y finalmente el 80% a gentamicina (GE) (n=48). La mayoría de las cepas de *A. baumannii* (96.6%) fue multidrogo-resistentes (tabla 5).

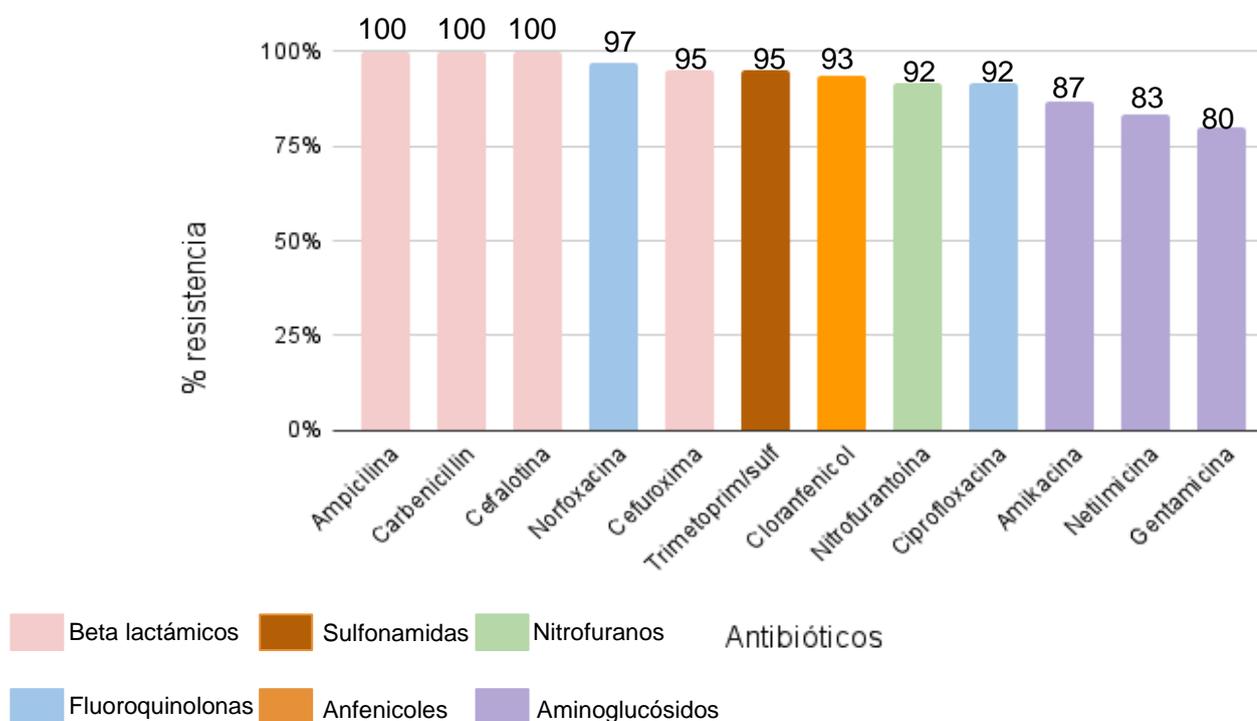


Figura 8. Resistencia a los antibióticos en las cepas.

Multidrogo-resistentes No. (%)	Pandrogo-resistentes No. (%)	Extensodrogo-resistentes No. (%)
58 (96.6)	0	0

Tabla 5. Clasificación de resistencia en las cepas.

7.5 Detección de los genes de virulencia en las cepas

El gen detectado con mayor frecuencia entre las cepas fue *fimH* (type-H fimbriae) con el 96.6% (n=58; Tabla 6 y Figura 9), seguido por *papC* (pilus associated with pyelonephritis type C) con el 86.6% (n=52; Figura 10), y por último el gen *kpsMT II* (*K- antigen*), con el 80% (n=48; Figura 11). El gen *papGII* (pilus associated with pyelonephritis type G) no fue identificado en ninguna de las cepas.

Función	Gen	No. de cepas	Porcentaje
Adhesión	<i>papC</i>	5	86.6
		2	
Protectina	<i>kps MT II</i>	4	80
		8	
Adhesión	<i>fimH</i>	5	96.6
		8	
	<i>papG III</i>	0	0

Tabla 6. Distribución de los genes de virulencia en las cepas.

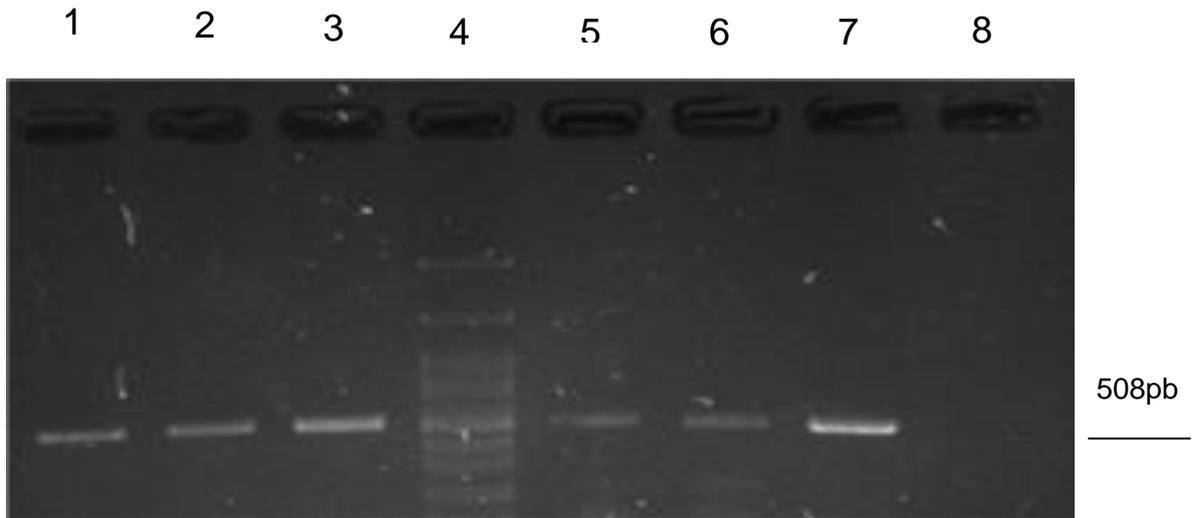


Figura 9. Detección de *fimH* en *A. baumannii* por PCR (508 pb el amplicón). Carriles 1-3 y 5-6, *fimH* en cepas de *A. baumannii* de pacientes. Carril 4, marcador de peso molecular (100 pb). Carril 7, control positivo (cepa del del laboratorio). Carril 8, Control negativo (sin DNA molde).

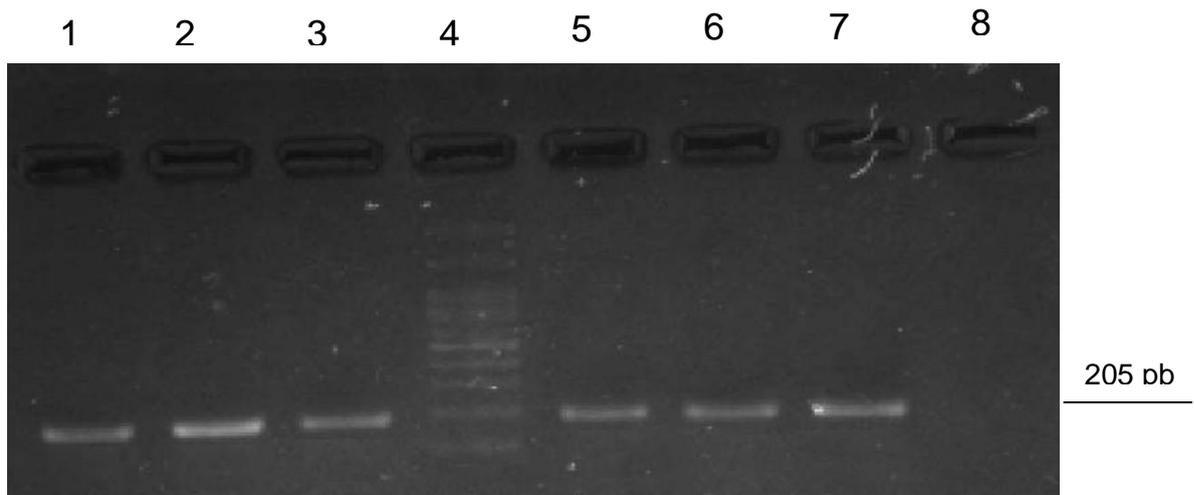


Figura 10. Detección de *papC* en *A. baumannii* por PCR de punto final (205 pb el amplicón). Carriles 1-3 y 5-6, *papC* en cepas de *A. baumannii* de pacientes. Carril 4, marcador de peso molecular (100 pb). Carril 7, control positivo (cepa del cepario del laboratorio clínico), Carril 8, Control negativo (sin DNA molde).

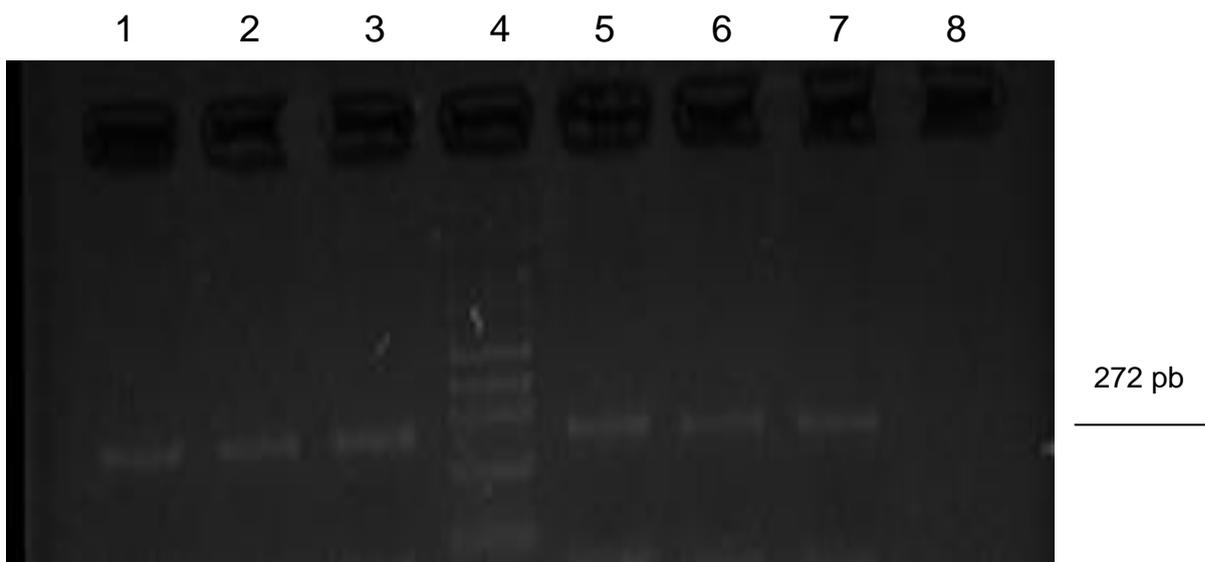


Figura 11. Detección de *kpsMT II* en *A. baumannii*, (272 pb el amplicón). Carriles 1-3 y 5-6, *kpsMT II* en cepas de *A. baumannii* de pacientes. Carril 4, marcador de peso molecular (100 pb). Carril 7, control positivo (cepa del cepario del laboratorio clínico). Carril 8, Control negativo (sin DNA molde).

7.6 Distribución de los genes de virulencia en las cepas según diagnóstico clínico

En la tabla 7 se observa la distribución de los diferentes marcadores de virulencia en las cepas de *A. baumannii* según el diagnóstico clínico. La septicemia y la neumonía fueron los diagnósticos con mayor número de cepas, dentro de los cuales se encontró una elevada frecuencia de los genes de adhesión (*papC* y *fimH*) y de protectinas (*kpsMTII*).

Diagnóstico	<i>papC</i> (Adhesión)	Porcentaje	<i>kpsMTII</i> (Protectina)	Porcentaje	<i>fimH</i> (Adhesión)	Porcentaje
Septicemia (n=22)	17	77.2	16	72.7	21	95.4
Neumonía (n=17)	14	82.3	12	70.5	16	94.1
Derrame (n=1)	1	100	1	100	1	100
Absceso hepático (n=1)	1	100	1	100	1	100
Cáncer ovárico (n=1)	1	100	0	0	1	100
Autolisis (n=1)	1	100	1	100	1	100
Viscera sacra (n=3)	3	100	3	100	3	100
Fascitis necrotizante (n=1)	1	100	1	100	1	100
Crisis miasténica	2	100	2	100	2	100

(n=2)						
Gangrena (n=2)	2	100	2	100	2	100
Epilepsia (n=1)	1	100	0	0	1	100
Infección renal crónica. (n=8)	8	100	6	75	6	75

Tabla 7. Frecuencia de genes de virulencia de las cepas según diagnóstico.

7.7 Análisis estadístico

Se realizó la prueba una X² ($p < 0.05$) para conocer la relación entre los genes identificados y el fenotipo de resistencia antimicrobiana. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia del gen *papC* (pilus associated with pyelonephritis type C), con el fenotipo de resistencia antimicrobiana en las cepas analizadas, sin embargo la presencia de *kpsMTII* (*K-antigen*) y *fimH* (type-H fimbriae), no presentó relación con la resistencia antimicrobiana.

8. Discusión.

8.1 Pacientes analizados

Se analizaron 60 cepas de *A. baumannii* aisladas de pacientes del Hospital General Regional (HGR) No.72 del IMSS, Tlalnepantla, Edo. de México, en su mayoría de pacientes con septicemia con un 36.7%, seguido de neumonía con un 28.3%, mientras que los de menor frecuencia fueron derrame, absceso hepático, cáncer ovárico, autólisis fascitis, y úlcera sacra con el 1.7%, en cada caso. Estos porcentajes contrastan con lo descrito por Arista *et al.*, (2021), quienes en su estudio en el que analizaron un grupo de cepas de *A. baumannii* aisladas de pacientes infectados, describieron que el diagnóstico más frecuente fue infección pulmonar y el de menor frecuencia fue infección urinaria con el 3.8%. Uno de los factores más sobresalientes que favorecen la gravedad de las infecciones por *A. baumannii* es su elevada resistencia a la desecación (Antunes *et al.*, 2011), que es la capacidad de mantener la viabilidad en condiciones secas y varía en las cepas de *A. baumannii*, de esta manera algunas cepas permanecen vivas durante casi 100 días (Giannouli *et al.*, 2013).

La alta prevalencia de pacientes con septicemia ocasionada por *A. baumannii* encontrada en este trabajo evidencia a este patógeno emergente como un serio problema de salud pública, ya que es especialmente peligrosa en poblaciones vulnerables como los ancianos y pacientes ya hospitalizados (Hall *et al.*, 2011). Se ha estimado que anualmente hay 1.7 millones de casos de sepsis en Estados Unidos (CDC., 2020) y más de 30 millones de casos en el mundo (Fleischmann *et al.*, 2016).

En este estudio el 53.3% de los pacientes fueron hombres y el 46.7% mujeres, lo cual coincide con lo reportado por Arista *et al.*, (2021), en donde el 62.% de los pacientes infectados por *A. baumannii* fueron hombres y el 37.5% mujeres. El hecho de que la mayoría de los pacientes infectados en este estudio fueran hombres con una edad entre 46 a 71 años, puede deberse a que en los varones existen varios factores que se asocian a las infecciones, entre los cuales se encuentran la edad avanzada, el alcoholismo, tabaquismo, diabetes mellitus, obstrucción crónica pulmonar y enfermedad renal (Falagas *et al.*, 2007). La elevada frecuencia de las infecciones hospitalarias por *A. baumannii* ocurren en las unidades de cuidados intensivos, donde la presencia de otras comorbilidades en los pacientes, incrementan la gravedad de las infecciones.

8.2 Resistencia a los antibióticos.

El resistograma en este trabajo mostró que el cien por ciento de las cepas (n=60) de *Acinetobacter baumannii* fue resistente a los betalactámicos AM (ampicilina), CB (Carbenicilina) y CF (cefalotina), mientras que el 87% fue resistente a AK (amikacina), 83% a NET (netilmicina) y 80% a GE (gentamicina). Estos porcentajes son semejantes a los descritos en un estudio realizado en México donde se analizaron 190 cepas de *A. baumannii* recolectadas de 14 hospitales, donde la resistencia para AM (ampicilina) fue de 75%, para CF (cefalotina) del 83% y para AK (amikacina) del 92% (PUCRA, 2018). La elevada multidrogo-resistencia de las cepas de *A. baumannii* encontrada en este estudio es sobresaliente y evidencia la capacidad de las cepas para ocasionar infecciones crónicas o mortales, debido a que se ha descrito un incremento de cepas de *A. baumannii* multidrogo-resistentes, principalmente a los betalactámicos, fluoroquinolonas, y aminoglucósidos (Potron *et al.* 2015), donde los principales mecanismos de resistencia bacteriana es debido a la gran cantidad de genes adquiridos de manera horizontal entre las cepas, principalmente por el proceso de la conjugación. Se ha reportado que *A. baumannii* es uno de los tres patógenos que se encuentran asociados con con mayor frecuencia a infecciones hospitalarias en México (Arista *et al.*, 2021).

La elevada resistencia a los aminoglucósidos gentamicina (GE; 80%) y amikacina (AK; 87%) y trimetoprim con sulfametoxazol (SXT; 95%), detectada en este estudio es superior a la descrita en un estudio realizado en un grupo de cepas de *A. baumannii* (n=25) aisladas de bacteriemia, en donde la resistencia de las cepas para Amikacina (AK) y Gentamicina (GE) fue de 36%, en cada caso, y para trimetoprim-sulfametoxazol (SXT) fue del 40% (Fujikura *et al.*, 2016), mientras que en otro estudio realizado en un hospital en Colombia en el que se analizó la resistencia antimicrobiana en un total de 52 cepas, se encontró que el cien por ciento de las cepas fue resistente a amikacina (AK;100%), gentamicina (GE; 100%), trimetoprim/sulfametoxazol (SXT;100%), mientras que a ciprofloxacina (CPF) la resistencia fue del 94.2% (n=49) (Chávez *et al.*, 2015). En otro estudio realizado en Cuba en 40 cepas aisladas de pacientes hospitalizados se encontraron que todas las cepas (n=40) de *A. baumannii* estudiadas fueron resistentes a ampicilina (AM) y cefalotina (CB), lo cual coincide con los resultados encontrados en este estudio, donde todas las cepas (n=60) fueron resistentes a estos antimicrobianos. La elevada resistencia detectada en este estudio a los antibióticos betalactámicos puede deberse a la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que es indispensable administrar otros antibióticos betalactámicos como los carbapenémicos que resisten la acción de las betalactamasas, sin embargo es importante realizar antes estudios de susceptibilidad a los carbapenémicos, debido a la emergencia

de cepas de *A. baumannii* productoras de carbapenemasas (Ramirez *et al.*, 2020).

La elevada multidrogo-resistencia de las cepas detectada en este trabajo, pone de manifiesto el gran problema de salud que existe en México y en otras partes del mundo para el tratamiento de las infecciones contra *A. baumannii* (Peleg *et al.*, 2018), donde se han descrito cepas multi-resistentes a betalactámicos, fluoroquinolonas y tetraciclinas (Dijkshoorn *et al.*, 2007).

Las infecciones causadas por *A. baumannii* aproximadamente representan en 2% de las infecciones asociadas a la atención sanitaria en Estados Unidos (Magill *et al.*, 2014) y Europa, sin embargo estas tasas son dos veces más altas en Asia y Medio Oriente (Lob *et al.*, 2016). A nivel mundial aproximadamente el 45%, de las cepas se consideran multirresistentes, pero en latinoamérica y medio oriente la tasa de cepas con multirresistencia es de hasta el 70% (Giammanco *et al.*, 2017).

8.3 Factores de virulencia.

En este estudio el gen de adhesión *papC* y el gen capsular *KpsMT II* se identificaron en el 86.6% y 80% de las cepas de *A. baumannii*, respectivamente, que es superior a los descrito en un grupo de cepas (n= 100) aisladas de pacientes en un hospital del sureste de Irán, donde *papC* se detectó en un 5% y *KpsMT II* en un 14.0% (Jahangiri *et al.*, 2019),

La frecuencia de *papC* detectada en las cepas de *A. baumannii* también es superior al 55% (n=23) descrita en cepas de *E. coli* (Mahmoud *et al.*, 2020). Se ha descrito que el pili asociado a la pielonefritis codificado por *papC* se expresa en la superficie celular de *E. coli* y *A. baumannii* y favorece la adhesión a las células epiteliales durante el proceso infeccioso (Norgren *et al.*, 1987). La elevada frecuencia del gen *papC* detectada en las cepas evidencia la patogenicidad de las cepas, debido a que este gen, que es frecuentemente identificado en cepas uropatógenas de *E. coli* se ha visto implicado en pielonefritis, al igual que está asociado a la adherencia al epitelio colónico urinario (Norgren *et al.*, 1987), lo que puede explicar el por qué en nuestro trabajo todas las cepas aisladas y asociadas a diagnóstico de infección renal crónica poseían el gen *papC*.

La alta frecuencia de *kpsMTII* (80%) encontrada en este estudio es superior a la descrita en cepas uropatógenas de *E. coli*, donde el 35.7% (10/28) de las cepas fue portadora de este gen (Millán *et al.*, 2014). En otro estudio donde se aislaron 310 cepas de *E. coli* de pacientes hospitalizados con infecciones gastrointestinales, septicemias, e infección del tracto urinario, se encontró a *KpsMTII* en el 68.4% de las cepas (n=212) (Curova *et al.*, 2020). Se ha descrito que el gen capsular *KpsMTII*

está asociado a la formación de biopelículas y funciona como un factor de protección contra la fagocitosis (Al-Terehi *et al.*, 2021). La elevada frecuencia del gen *KpsMTII* detectado en las cepas analizadas en este estudio, podría ser un factor importante que favorecería la agudeza y cronicidad de las infecciones, como son los casos de neumonía y de septicemia encontrada en algunos de los pacientes estudiados. Recientemente se reportó la transcripción de *KpsMTII* en un modelo *in vitro* de infección en líneas celulares humanas en cepas de *E. coli* asociadas a infecciones cérvico vaginales (n=200), donde los genes que se transcribieron con más frecuencia fueron *fim H* 89.5% (n=172) y *KpsMTII* 72.5% (n=145) (Monroy *et al.*, 2020). Se ha descrito que la expresión de *fim H* permite que la bacteria se una a receptores específicos de diferentes tejidos del hospedero y es fundamental para la colonización, en cuanto a *KpsMTII* es importante para la evasión de la respuesta inmune del hospedero, lo que favorecería la invasión de los tejidos, la multiplicación bacteriana y por consiguiente la cronicidad de las infecciones (Mulvey *et al.*, 2002).

En este estudio el gen *fimH* fue detectado en el 96.6% (n=58) de las cepas de *A. baumannii*, el cual es superior al descrito en un estudio realizado en 40 cepas de *A. baumannii* aisladas de pacientes de varios hospitales de Bagdad, Irak (Abdullah *et al.*, 2019), en las cuales el gen *fimH* estuvo presente en 50% (n=20) de las cepas. La frecuencia de *fimH* en las cepas *A. baumannii* es parecida a la descrita en otro estudio donde se analizaron cepas de *E. coli*, donde el gen *fim H* estuvo presente en todas las cepas 100% (n=50) (Raheem *et al.*, 2021), sin embargo, es superior a la descrita en otro trabajo en Perú, en cepas de *E. coli*, donde el 98.7% (n=74) de las cepas presentó *fimH* (Matta *et al.*, 2020). La elevada frecuencia de *fimH* detectado en las cepas de *A. baumannii*, pone de manifiesto la virulencia de las cepas, debido a que es un marcador de virulencia importante que participa en la adhesión y formación de biopelículas que protege a la bacteria contra la respuesta inmune del hospedero y contra la acción de los antibióticos (Iebba *et al.*, 2012; Mohajeri, 2014; Ece *et al.*, 2015).

8.4 Gen *papG III*.

El gen *papG III* no fue detectado en ninguna de las cepas de *A. baumannii* lo cual puede deberse probablemente a que es un gen asociado a infecciones urinarias y en este estudio sólo dos de las cepas provenían de infecciones urinarias. La baja presencia de *papG III* detectada en este estudio coincide con la descrita en 200 cepas aisladas de infecciones de herida, donde se encontró que *papGIII* tuvo una frecuencia del 8% (Helal *et al.*, 2021). Se ha descrito que *papG* en sus tres variantes moleculares (clases I a III), es muy importante durante la patogénesis de las infecciones urinarias causadas por

E. coli uropatógena (Johnson *et al.*, 1991), donde la variante *papG III* se encuentra asociada en cepas causantes de cistitis (Lane *et al.*, 2007). La frecuencia de *papGIII* ha sido ampliamente detectada en cepas UPEC, donde, en un estudio realizado en 610 cepas de *E.coli* uropatógenas el gen *papGIII* fue detectado en el 19% (n=115) (Kudinha *et al.*, 2022), mientras que en otro estudio realizado en 162 cepas de *E. coli* UPEC de pacientes con infecciones urinarias, se encontró el gen en el 14.2% (n=23) (Ribeiro *et al.*, 2008).

9. Conclusiones.

- Los resultados en este estudio demostraron una elevada multirresistencia de las cepas de *A.baumannii* a las 6 familias de antibióticos probados.
- Las cepas fueron mayormente resistentes a los antibióticos de la familia de los betalactámicos.
- Se encontró una alta frecuencia de los marcadores de virulencia involucrados en la adhesión (*fimH*) y en la protección contra la respuesta inmune del hospedero (*papG III*), lo cual podría incrementar la agudeza y/o cronicidad de los procesos infecciosos de los pacientes estudiados.
- La elevada frecuencia de genes de adhesión y de protectinas identificada en las cepas multidrogo-resistentes de *Acinetobacter baumannii* un riesgo potencial de salud en las unidades hospitalarias, por lo que es necesario implementar programas de monitoreo en los hospitales, para así mejorar las medidas de vigilancia epidemiológica y también las alternativas de tratamiento médico.

10. Literatura citada.

1. Al-Terehi, N., Raad, H & Metal, J. (2021). In silico Design Bacterial Expression Vectors of Therapeutic Strategies of Lethal-Micro-RNA-7. *J. Biotechol.* 14(1).
2. Abdullah, R & Ahmed, R. (2019). Genotype detection of *fimH* of *Acinetobacter baumannii* isolated from different clinical cases. *J. Biotechol. Res. Cent.* 13(1).
3. Aliramenzani, A., Soleimani, M., Nezhad, R & Nojoomi, F. (2019). Virulence determinants and biofilm formation of *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitalized patients. *GERMS.* 9(3), 148-153.
4. Ambrosio, C., Scribano, D., Aleandri, M., Zagaglia, C., Di Francesco, L., Putignani, L & Palamara, A . (2017). *Acinetobacter baumannii* virulence traits: a comparative study of a novel sequence type with other italian endemic international clones. *Front. Microbiol.* 8:1977..
5. Antunes, L., Imperi, F., Carattoli, A & Visca, P. (2011). Deciphering the multifactorial nature of *Acinetobacter baumannii* pathogenicity. *PLoS One.*6.
6. APIC guide (2010). Guide to the elimination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in healthcare settings. Washington, DC: APIC Headquarters. Available from: https://apic.org/Resource_/EliminationGuideForm/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/File/APIC-AB-Guide.pdf).
7. Andraca, J., Rodriguez, E & Fundora, A. (2001). Cefalosporinas. *Rev. Cub. Farm.* 35 (3): 219-24.
8. Arista, N., Lozano, J., García, V., Narváez, J., Garro, A., Zamora, L & Hernández, D. (2021). Infección nosocomial por *Acinetobacter* y su efecto en un hospital de segundo nivel. *Med. Int. Méx.* 35(4):477-484.

9. Askari, N., Momtaz, H & Tajbakhsh, E. (2019). *Acinetobacter baumannii* in seep, goat, and camel raw meat: virulence and antibiotic resistance pattern. *AIMS. Microbiol.* 5(3), 272-284.
10. Babita, S., Mukherjee, K & Saroj, G. (2013). Bacteriological study of bacteremia in children below 12 years. *J. Res. Adv. Dent.* 1-5.
11. Bergogne-Bérézin E, Towner K J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. (1996). *Clin Microbiol. Rev.* 148-165.
12. Bou, G., Cervero, G., Dominguez, M., Quereda, C & Martínez, J. (2019). PCR- based DNA fingerprinting (REP-PCR, AP-PCR) and pulsed-field electrophoresis characterization of nosocomial outbreak caused imipenem-and meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *EU.Soc.of Clin. Microbiol. Infec. Dis.* 6; 635-643.
13. Camp, C & Tatum, O. (2010). A review of *Acinetobacter baumannii* as a highly successful pathogen in times of war. *Lab Med.* 41 (11); 649-57. Calvo, J., Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enf. Infec. y Microbiol. Clín.* 27(1).
14. Caza, M & Krostad, J. (2013). Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. *Front. Cell. Infect Microbiol.* 3(80).
15. Chávez, M., Romel, F., Gómez, B., Cabrera, M & Esparza, M. (2016). Patrones de resistencia de *Acinetobacter baumannii* en un hospital de Colombia. *An. Fac. Med.* 76(1).
16. Cundell, A. (2018). *Microbial Ecology of the Human Skin.* *Sprin. Sci.* 76:113-120.
17. CDC. (2020). Sepsis data and reports: Clinical Information. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention.
18. Costerton, J., Stewart, P & Greenberg, E. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 284: 1318-1322.
19. Cox, G & Wright, G. (2013). Intrinsic antibiotic resistance: mechanism, origins, challenges and solutions. *Int. J. Med. Microbiol.* 6-7.

20. Curiel, M., Reyes, R., Quijada, M., Vázquez, C., Fernández, J., Toledano, J., Giono, S & Santos, J. (2019). Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Three Tertiary Care Hospitals in Mexico: Virulence Profiles, Innate Immune Responses and Clonal Dissemination. *Front. Microbiol.*
21. Curova, K., Slebodnikova, R., Kmetova, M., Hrabovski, V., Maruniak, M., Liptakova, E., *et al.* (2020). Virulence, phylogenetic background and antimicrobial resistance in *Escherichia coli* associated with extraintestinal infections. *J. Infect. Public. Health.* 13(10); 1537-1543.
22. Dijkshoorn, L., Nemec, A & Seifert, H. (2007). An increasing threat in hospitals: multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat. Rev. Microbiol.* 939-951.
23. Ece, G., Erac, B., Yurday, C., Ece, C & Baysak, A. Antimicrobial susceptibility and Clonal Relation between *Acinetobacter baumannii* strains at a Tertiary Care Center in Turkey. (2015). *Jundishapur J Microbiol.* 8 (2).
24. Falagas, M & Rafailidis, P. (2007). Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Crit. Care.* 11:134.
25. Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, K., Hartog, C., Tsaganos, T., Schlattmann, P *et al.* (2016). International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 193:259-272.
26. Fang, Y., Quan, J., Hua, X., Feng. (2015). Complete genome sequence of *Acinetobacter baumannii* XH386 (ST208), multi-drug resistant bacteria isolated from pediatric hospitals in China. *Genoma data.* 7:269-274.
27. Fujikura, Y., Yuki, A., Hamamoto, T., Kawana, A., Ohkusu, K & Matsumoto, T. (2016). Blood stream infections caused by *Acinetobacter baumannii* group in Japan- Epidemiological and clinical investigation. *J. Infect. Chem.* 366- 371.
28. Gatyá, S. (2013). Vaginal Colonization by *papG* Allele II+ *Escherichia coli* Isolates from Pregnant and Nonpregnant Women as Predisposing Factor to Pyelonephritis. *Inf. Dis. Obstet. Gynecol.*
29. Giammanco, A., Cala, C., Fasciana, T & Dowzichy M. (2017).

Assessment of the Activity of Tigecycline against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens between 2004 and 2014 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *AtmSphere* 2.

30. Giannouli, M., Antunes, L., C., Marchetti, V., Triassi, M., Visca, P., Zarrilli, R. (2013). Virulence-related traits of epidemic *Acinetobacter baumannii* strains belonging to the international clonal lineages I-III and to the emerging genotypes ST25 and ST70. *BMC Infect. Dis.*
31. González, B & Dreyfus, G. (2003). Sistemas de secreción de proteínas en las bacterias Gram negativas: biogénesis flagelar y translocación de factores de virulencia. *Mensaje bioquímico*. 45-63.
32. Hall, M., Williams, D., DeFrances, C & Golosinski, A. (2011). Impatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*. 1-8.
33. Helal, F., Israa, M., Kadmy, A., Saadoon, K...et al. (2021). Antibiofilm and antivirulence potential of silver nanoparticles against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Sci. Reo.*
34. Herrera, M. (2004). El papel del biofilm en el proceso infeccioso y la resistencia. *Nova*. 2 (2); 1-108.
35. Huang L, Sun L, Yan Y (2013) Clonal spread of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* ST92 in a Chinese Hospital during a 6-year period. *J. Microbiol.* 51: 113–117.
36. Iebba V., Conte M., Lepanto, M., Di Nardo, G., Santagel, F., Aloï, M., et al. (2012). Microevolution in *fimH* gene of mucosa-associated *Escherichia coli* strains isolated from pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Infect. Immun.* 80(4):1408-17.
37. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. (2018). *Comité de Control de Infecciones Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria*. Comité de Control de Infecciones Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria | Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias | Gobierno | gov.mx (www.gob.mx)
38. Ilbert, M & Bonnefoy, V. (2013). Insight into the evolution of the iron oxidation pathways. *Biocim. Biophys. Acta.* 161-175.

39. Iñaki, I., Landa, J & González, E. (2003). Neumonías. An. Pediatr. Contin. 1(1):1- 8.
40. Jamenson, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Loscalzo, J.(2020). *Manual de medicina*. McGraw Hill. Enfermedades causadas por bacterias entéricas gramnegativas y pseudomonas | Harrison. Manual de Medicina, 20 ed. Access Medicina | McGraw Hill Medical (unam.mx)
41. Jahangiri. S., Malekzadegan, Y., Motamedifar, M & Hadi, N. (2019). Virulence genes profile and biofilm formation ability of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from impatiens of tertiary care hospitals in southwest of Iran. Gene Reports. 17(47).
42. Janardhana Chari, R., Ponoop, L., Sundaresan, S & Thenmalarchelvi, R. (2023). Structural diversity among *Acinetobacter baumannii* K-antigens and its implications in the *in silico* serotyping. Front. Microbiol.
43. Johnson, J. (1991). Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin. Microbiol. Rev. 1991;4:80-128.
44. Juhas, M., Roelof, J., Gaillard, M., Harding, R., Hood, D & Crook, D. (2008). Genomic islands: tools of bacterial horizontal gene and evolution. FEMS. Microbiol. Rev. 33(2), 376-393.
45. Kudinha, T & Kong, F. (2023). Distribution of *papG* alleles among uropathogenic *Escherichia coli* from reproductive age women. J. Biomed. Scie. 29(66).
46. Kennet, R., Barth, R., Pottinger, P., Vedatam, G & Weissman, S. (2022). *Microbiología médica*. Mc Graw Hill. Sherris & Ryan. Microbiología Médica, 8e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical (unam.mx).
47. Lane, M & Mobley H. (2007). Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. Kid. Int. 72(1); 19–25.

48. Lob, S., Hoban, D., Sahm, D & Badal, R. (2016). Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 317-323.
49. Magiorakos, A., Srinivasan, A., Carey, R., Carmeli, Y., Falagas, E., Giske, G & Monnet, D. (2011). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 18: 268-281.
50. Magill, S., Edwards, J., Bamberg, W., Beldavs, Z., Dumyati, G., Kainer, M, *et al.* (2015). Multistate Point-Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections. *N. Engl. J. Med.* 370 (13); 1198-1208.
51. Mandell, G., Bennet J., Dolin, R. (2015). *Principios y práctica de enfermedades infecciosas*. Ed. DRK.
52. Matta, J., Valencia, E., Marocho, L., Gonzalez, E & Sevilla, C. (2020). Presencia de genes fin H en aislamientos urinarios de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en Lima Perú. *Rev. Perú. Med. Exp.* 37(2).
53. McConnell, M., Rumbo, C., Bou, G & Pachon, J. (2011). Outer membrane vesicles as an acellular vaccine against *Acinetobacter baumannii*. *Vaccine*. 5705-5710.
54. Mendoza, A. (2011). El formidable reto de la resistencia bacteriana a los antibióticos. *Rev. Fac. Med.* 54 (1). 2448-4865.
55. Meylan, E., Tschopp, J & Karin, M. (2006). Intracellular pattern recognition receptors the host response. *Nat.* 39-44.
56. Millan, Y., Hernández, E., Millán, B & Araque, M. (2014). Distribución de grupos filogenéticos y factores de virulencia en cepas de *Escherichia coli* uropatógena productora de beta-lactamasa CTX-M-15 aisladas de pacientes de la comunidad en Mérida, Venezuela. *Rev. Argent. Microbiol.* 46(3); 175-181.
57. Mohajeri, P., Rezaei, Z., Sharbatí. S., Rasi, H., Rostami, Z., Farahani, A & Khodarahmi, R. (2014). Frequency of Adhesive Virulence Factors in Carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* Isolated from Clinical Samples in West

58. Monroy, E., Bautista, A., Garcia, L., Nolasco, N., Dominguez, P., Hernandez, T., Bustos, J., (2020). Virulence gene transcription phylogroups, and antibiotic resistance of cervico-vaginal pathogenic *E. coli* in México. Plos One. 15(6).
59. Morris, F., Dexter, C., Kostoulias, X., Uddin, M & Peleg, A. (2019). The mechanisms of disease caused by *Acinetobacter baumannii*. Front. Microbiol.
60. Mujahid, R & Tariq, R. (2019). Genotype detection of *fimH* of *Acinetobacter baumannii* isolated from different clinical cases. J. Biotech. Res. Cent. 13 (1).
61. Mulvey, M. (2002). Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. Cell Microbiol. 4(5);257-271.
62. Munoz, L & Weinstein, R. (2008). *Acinetobacter infection*. New Eng. J Med. 358:1271-1281.
63. Murray, C., Shunji, K., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G., Gray A. Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet.
64. Murray, P, Rosenthal, S y Pfaller M. (2009). Microbiología Médica. Elsevier Mosby.
65. Murray, P., Rosenthal, S y Pfaller M. (2021). Microbiología Médica. Elsevier.
66. Nemeč, A., Krizova, L., Maixnerova, M., Van der Reijden, T., Deschaght, P & Passet, V. (2011). Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). Res. Microbiol. 162(4):393-404.
67. Nikaido, H. (2001). Preventing drug access to targets: cell surface permeability barriers and active efflux in bacteria. Semin. Cell. Dev. Biol. 12(3): 215-223.
68. Norgren, M., Baga, M., Tennet, J & Normark, S. (1987). Nucleotide sequence, regulation and functional analysis of the *papC* gene required for cell surface localization of Pap pili of uropathogenic

Escherichia coli. Mol. Microbiol. 1(2);169-178.

69. Ooka, T., Terajima, J., Kusumoto, M; Iguchi, A; Kurokawa, K; Ogura, Y; *et al.* Development of a multiplex PCR-based rapid typing method for enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 strains. (2009). J. Clin. Microbiol. 47: 2888–2894.
70. Oromí, J. (2000). Resistencia bacteriana a los antibióticos. Medicina Integral. 36 (10). 367-370,
71. Organización Panamericana de la Salud. (2019). *Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022*. (Nro. 8). OMS.
72. Peleg, A., Seifert, H & Paterson, D. (2008). *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 21: 538- 582.
73. Plan Universitario de Resistencia Antimicrobiana. (2018). *Programa Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana: Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México*. UNAM. reporte-ucradigital.pdf (unam.mx).
74. Plan Universitario de Control de Resistencia Antimicrobiana. (2020). *Resistencia antimicrobiana 2017 a 2020*. UNAM. reportePUCRA17a20.pdf (unam.mx)
75. Perkins, S., Woeltje, K. & Angenent, L. (2010). Endotracheal tube biofilm inoculation of oral flora and subsequent colonization of opportunistic pathogens. Inter. J. Med. Microbiol. 503-511.
76. Potron, A., Poirel, L., Nordmann, P. (2015). Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* mechanisms and epidemiology. Int. J. Antimicrob. Agents. 568-585.
77. Raetz, C & Whitfield, C. (2002). Lipopolysaccharide endotoxins. Rev. Biochem. 71. 635-700.
78. Raheem, A., Al-Jubori, S & Sattaie, A. (2021). Molecular analysis of fimA operon genes among UPEC local isolates in Bagdad City. Arch. Razi. Inst. 76(4); 829-840.
79. Ramirez, M., Bonobo, R & Tolmasky, M. (2020).

Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomol.* 10(5): 720.

80. Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). (2023). Panorama epidemiológico de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), México, Enero de 2023. Boletín 2023 RHOVE.pdf
81. Ribeiro, M & Da Silva, D. (2008). Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 50(5):255-260.
82. Roca, I., Espinal, P., Vila-Farrés, X., Vila, J. (2012). The *Acinetobacter baumannii* oxymoron: commensal hospital dweller turned pan-drug-resistant menace. *Front. Microbiol.* 3:148.
83. Secretaría de Salud. (2005). Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de infecciones nosocomiales (NOM-045-SSA2-2005). Diario Oficial. (pediatria.gob.mx)
84. Stoodley, P., Boyle, J., Dodds & Scott, H. (1997). Consensus Model of Biofilm Structure. Environmental Microbiology Research Group. 1-9.
85. Vicente, D., Pérez, E. (2010). Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* 28(2): 122-130
86. Vila, J., Marco F. Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram. (2010), *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* 28(10): 726-36.
87. Weidensdorfer, M., Ishikawa, M., Hori, Katsutoshi., Linke, D., Djahanshiri, B., Iruegas, R., Ebersberger, I., Riedel, S., Enders, G., Leukert, L., Kraiczy, P., Rothweiler, F., Cinatl, J., Berger, J., Hipp, K., Kempf & Gottig, S. (2018). The *Acinetobacter* trimeric autotransporter adhesin Ata controls key virulence traits of *Acinetobacter baumannii*. *Virulence.* 10(1),68-81.
88. World Health Organization (2021). 2021 Aware classification: Who access, watch, reserve, classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Recuperado de: [2021 AWaRe classification \(who.int\)](https://www.who.int)

89. WHO (2014). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva: World Health Organization, 257.
90. Wu, H., Wang, A & Jennings M. (2008). Discovery of virulence factors of pathogenic bacteria. *Curr.Opin.Chem.Biol.*93-101.
91. Zhang, E & Cheng W. The mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies. *Antibiotics.* 11 (9).