



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

*EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
DE LOS PACIENTES CON INFECCIONES POR
ACINETOBACTER SPP. EN EL HOSPITAL INFANTIL
DE MÉXICO, FEDERICO GÓMEZ*

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA

PRESENTA:
DR. HERRERA ARELLANO EDGAR ARMANDO

Asesor de Tesis:
Dra. Margarita Nava Frías.
Dra. Norma Velazquez





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.

*EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON
INFECCIONES POR ACINETOBACTER SPP. EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO, FEDERICO GÓMEZ*

Dra. Margarita Nava Frías
Asesor de Tesis

Dra. Norma Velazquez
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco infinitamente, a Dios quien a sido mi guía, mi luz, mi fuente de inspiración para seguir adelante.

A MIS PADRES por su amor, apoyo incondicional y oportuno consejo en los buenos y malos tiempos en el transcurso de mi vida. Por inculcarme los valores del amor, la responsabilidad y la perseverancia.

A MIS HERMANOS Iliana, Andrés, Tomas y Miriam Herrera Arellano por su apoyo, su fortaleza, sabio consejo y confianza, por sus palabras oportunas y su amor siempre palpable.

A MI ESPOSA Claudia Y A MI HIJA Lara Sofía por su eterna comprensión y amor incondicional en todos los momentos difíciles y continuo apoyo desde el inicio de éste proyecto que es la Residencia en Pediatría.

DRA. MARGARITA NAVA FRIAS por su paciencia y apoyo incondicional durante la realización de mi tesis así como por ser una fuente de sabiduría que me inspira a ser cada día más perseverante y a crecer como profesionales y a nivel personal.

DRA. NORMA VELAZQUEZ por la confianza, imparcialidad, sus enseñanzas y su palabra oportuna tanto profesional como personalmente.

A mis compañeros residentes por su apoyo tanto laboral como personal.

A todos los de alguna forma me apoyaron para cumplir con este objetivo y a lo largo de mi vida.

Y por supuesto a todos mis pacientes quienes me han permitido aprender de ellos.

INDICE

Agradecimiento	4
Antecedentes	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	33
Justificación	33
Objetivos	34
Material y métodos	35
Tamaño de muestra	35
Criterios de inclusión y exclusión	35
Variables	36
Descripción de procedimientos	38
Análisis estadístico	38
Resultados	39
Discusión	42
Conclusiones	43
Graficas	44
Bibliografía	48
Hoja de Recolección de Datos	67



ANTECEDENTES:

- ▶ Las infecciones graves por *Acinetobacter* han aumentado según lo reportado por estudios multicéntricos desarrollados en diferentes partes del mundo.
- ▶ La Encuesta Nacional de Infecciones Hospitalarias en Estados Unidos indica que *Acinetobacter* causó:
 - Neumonías nosocomiales 1.4% en 1975 a 6.9% en 2003.
 - Bacteriemia de 1.8% a 2.4%
 - Infección de herida quirúrgica 0.5% a 2.1%.
 - IVU 0.6% a 1.6%. [1]
- ▶ El incremento de infecciones por bacterias multirresistentes es un reto para establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado, para evitar en la medida de lo posible el incremento en la mortalidad de los pacientes.
- ▶ IDSA: ha mostrado interés en combatir a estos patógenos.
- ▶ Uno de ellos es: *Acinetobacter*. Se consideraba de poca virulencia y patogenicidad, actualmente se reconoce como causa de infecciones graves (UTI). [2] en los grupos de pacientes con antecedentes de intervenciones invasivas múltiples y de larga estancia intrahospitalaria.
- ▶ *Acinetobacter* causa **común** de infecciones nosocomiales
 - 6.9% neumonías nosocomiales.
 - 2.4% bacteriemias nosocomiales.
 - 2.1% infecciones de herida quirúrgica.

- 1.6% IVU

- ▶ Aislamientos cada vez mayores en todo el mundo se han reportado en la literatura, sobre todo en pacientes con algún grado de inmunosupresión.

- ▶ Operaciones militares en Irak y Afganistán han documentado infecciones por *Acinetobacter* (hx de combate, neumonías, bacteriemias, e infecciones del SNC), equipo hospitalario. [3]

- ▶ IDSA en 2006 publicó “lista de choque”, sobre los 7 microorganismos más peligrosos, entre los cuáles se encuentra el aislamiento por *Acinetobacter* spp. multiresistente.

- ▶ *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus* spp., *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*. [4]

- ▶ Estas infecciones en su gran mayoría nosocomiales incrementan la morbilidad, la mortalidad y la estancia hospitalaria; así mismo, un enorme impacto en costos.

- ▶ Se estima que el costo de las infecciones por gérmenes multi resistentes ha incrementado mas 1500 dlls por hospitalización. [3]

- ▶ Pinzón et al. Reporta un estudio sobre *Acinetobacter baumannii* de 10 meses en la unidad de quemados. Destacan 25 aislamientos: 17 hemocultivos y 3 ambientales.

- ▶ 64.2% resistentes a carbapenémicos y, de estos últimos, 66.6% resistentes a todos los betalactámicos, aminoglucósidos y fluroquinolonas probados. [5]

MARCO TEORICO:



Acinetobacter

En las últimas dos décadas *Acinetobacter baumannii* ha emergido como un patógeno nosocomial de la mayor relevancia mundial. *A. baumannii* puede ser agente causal de infecciones como neumonía, bacteriemia, meningitis, infecciones del tracto urinario y de partes blandas, asociándose a alta mortalidad. Diversas comunicaciones nacionales y extranjeras revelan el aislamiento de cepas resistentes a casi todos los agentes antimicrobianos comercialmente disponibles, por lo que las opciones terapéuticas se han limitado drásticamente. Esto plantea la necesidad de desarrollar nuevos agentes antibacterianos y resucitar ciertos compuestos abandonados, como las polimixinas, para optimizar la terapéutica de este microorganismo con múltiple resistencia. [5, 10, 11]

Las infecciones del torrente sanguíneo por *A. baumannii* alcanzan al 2% del total de las adquiridas en hospitales y al 6% de las neumonías asociadas a ventilador mecánico entre 1992 y 1997 en E.U.A. En Europa, entre 1997 y 1999, *A. baumannii* fue el noveno patógeno más común en infecciones hospitalarias del torrente sanguíneo. En Latinoamérica alcanza al 5,3% de todos los aislados de bacteriemias nosocomiales. En 1988 se comunican los primeros brotes nacionales por tal patógeno, motivando desarrollo de normas específicas para su manejo epidemiológico. [5, 16]

Si bien las infecciones por este bacilo gramnegativo son raras, su incidencia se acrecienta continuamente. *Acinetobacter baumannii* puede causar una multitud de infecciones incluyendo neumonía, bacteriemia, meningitis, infecciones del tracto urinario, peritonitis e infecciones de piel y tejidos blandos. La mortalidad de tales infecciones es alta. La tasa de mortalidad cruda asociada a bacteriemia es de alrededor de 52% y la asociada a neumonía está entre 23 y 73%. La resistencia múltiple a antimicrobianos es muy frecuente en esta especie lo que complica su erradicación y su terapéutica en infecciones graves. Se han identificado aislados resistentes a prácticamente todos los antimicrobianos comercialmente disponibles, lo que limita extremadamente sus alternativas terapéuticas. [8, 9]

Microbiología

Acinetobacter sp es un cocobacilos gram negativos, oxidasa negativos, no fermentadores, no esporulados y aerobios estrictos. Se encuentra ampliamente disperso en la naturaleza, mayoritariamente en agua y suelo. Se ha aislado en personas sanas a partir de la piel, faringe y varias otras localizaciones. El género *Acinetobacter* se clasificaba antiguamente bajo unos quince nombres diferentes incluyendo *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *B5W*, *Moraxella glucidolytica* y *Moraxella lwoffii*. En 1954, Brisou y Prévot identificaron el género como *Acinetobacter*, con dos especies *A. calcoaceticus* y *A. lwoffii*. Sobre la base de recientes estudios genéticos se han identificado 19 especies diferentes, pero sólo 7 cuentan con nombre (*calcoaceticus*, *baumannii*, *haemolyticus*, *junii*, *johnsonii*, *lwoffii*, *radioresistens*). [22,41]

Existe una estrecha relación entre el genoma de *A. calcoaceticus* y *A. baumannii*, de manera tal que a veces se les menciona como complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*. En algunos reportes, estos aislados son referidos como *A. calcoaceticus* subespecies *anitratus*. Esta complicada historia taxonómica ha llevado tanto a diagnóstico como clasificaciones equivocadas de las especies en la práctica clínica. *Acinetobacter* sp se comporta generalmente como especies no virulentas pero, en pacientes críticamente enfermos, está bien documentado su rol patogénico. Los brotes de infecciones nosocomiales han sido comúnmente asociados con *A. baumannii*, otras especies son muy raras. [18, 20, 36]

Infecciones nosocomiales causadas por *Acinetobacter*

La frecuencia de infección nosocomial causada por *Acinetobacter* sp. no es fácil de determinar, su aislamiento no significa infección necesariamente, posiblemente sea el resultado de una colonización. Los principales sitios de infección incluyen, el tracto respiratorio, peritoneo, sangre, tracto urinario, heridas quirúrgicas, meninges, piel y ojo. *A. baumannii* es considerada la especie de mayor importancia clínica involucrada en la mayoría de las infecciones nosocomiales y brotes hospitalarios. Yaman y Aksungur obtuvieron 426 aislamientos que correspondieron al género *Acinetobacter*, como segundo BGNNF productor de infecciones nosocomiales. Las especies identificadas fueron *A. baumannii* y *A. lwoffii*. El porcentaje de aislamiento de *A. baumannii* en neumonías asociadas a ventilación mecánica se ha incrementado, constituyendo 3-8% de las neumonías nosocomiales [3, 65, 66], La mortalidad se ubica entre el 30 y 75% de los casos.

Diferenciar entre muestra de sangre contaminada y bacteriemia real, algunas veces es difícil, el origen más común de las bacteriemias puede ser la infección del tracto respiratorio, infección de heridas quirúrgicas y catéter intravascular, con la mayor tasa de bacteriemia nosocomial durante la segunda semana de hospitalización. *A. baumannii* es la especie más comúnmente aislada, aunque se han aislado otras, así en estudios recientes se encontraron a *A. ursingii* y *Acinetobacter* cepa RUH 1139 implicada en bacteriemias. [18, 44] La septicemia suele presentarse tardíamente en neonatos e infantes hospitalizados por largos períodos de tiempo, con una tasa de mortalidad del 11%, los factores de riesgos que predispone al desarrollo de bacteriemia en este grupo de pacientes son el bajo peso al nacer, terapia antibiótica previa, ventilación mecánica y aire contaminado del ambiente. *Acinetobacter* sp. se ha encontrado implicado en otras infecciones, tales como meningitis, infecciones del tracto urinario, endocarditis, peritonitis, colangitis, osteomielitis e infecciones oculares. [60, 71]



Mecanismos de resistencia

Diversos reportes han comunicado altas tasas de resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter* sp, sus patrones de resistencias varían según especies aisladas y zona geográfica. Seifert y cols informaron que *A. baumannii* es generalmente más resistente que *A. Iwoffi*. Esto también se ha notado al revisar la base de datos SCOPE donde los aislados de *A. baumannii* son generalmente más resistentes que las especies no *baumannii* (por ej.: *radioresitens*, *junni*, *Iwoffi*). El género *Acinetobacter* tiene una rápida tendencia a desarrollar resistencia antimicrobiana. Los mecanismos de resistencia contemplan alteraciones de las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP), disminución de la permeabilidad de la membrana externa, mutaciones de los sitios blanco e inactivación por enzimas modificantes. Dado que *Acinetobacter* sp son microorganismos gramnegativos, poseen una membrana externa adicional que actúa como barrera de permeación. El transporte a través de la membrana externa está mediado por porinas que producen canales llenos de agua por difusión de moléculas hidrofílicas (por ej.: b-lactámicos, carbapenémicos). Algunos reportes sugieren que la expresión reducida o mutación de porinas estarían asociadas a resistencia a carbapenémicos. En la siguiente tabla se enumeran los diferentes mecanismos de resistencia en *A. baumannii*. [68, 84, 99]

Tabla 3. Mecanismos relevantes de resistencia a antimicrobianos en *Acinetobacter baumannii*^{12,52-71}

Mecanismos de resistencia	Clase molecular	Descripción	Sustratos preferentes	Comentarios
β-lactamasas	Clase A de Ambler	<i>De espectro ampliado:</i> TEM-1, TEM-2	Penicilinas	
		<i>De espectro extendido (BLEE):</i> PER-1, VEB-1.	Penicilinas, cefalosporinas 1 ^a -4 ^a gen, aztreonam	
	Clase B de Ambler	<i>Metallo-β - lactamasas:</i> IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, VIM-1, VIM-2, blaSPM	Penicilinas, cefalosporinas 1 ^a -4 ^a gen, carbapenémicos, no aztreonam	Codificadas por plásmidos
	Clase C de Ambler	Cefalosporinasas: AmpC, CARB-5	Penicilinas, cefalosporinas	El 98% de las cepas produce AmpC, es inducida o desreprimida por exposición a antibacterianos
	Clase D de Ambler	Oxacilinasas: OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-49, OXA-51, OXA-58	Penicilinas, cefalosporinas variable, carbapenémicos, no aztreonam	
Alteración de PBP y porinas de membrana (PME)		Enzima ligadora de penicilina no identificada PME 29 kDa PME 33-36 KDA	Carbapenémicos	Generalmente se asocia la mutación de porinas con sobreproducción de AmpC
Inactivación enzimática del antimicrobiano	N-acetiltransferasas	Enzimas acetiladoras: AAC I-V	Aminoglucósidos	
	0-nucleotidil-transferasas	Enzimas adeniladoras: ANT, AAD		
	0-fosfotransferasas	Enzimas fosforiladoras: APH I-IV		
Mutación ADN polimerasas	ADN-girasa	gyr-A	Fluroquinolonas	
	Topoisomerasa IV	par-C		

La membrana externa de *A. baumannii* es menos permeable a los antimicrobianos que la membrana externa de *E. coli*. Al analizar la permeabilidad de la membrana externa de *A. baumannii* se detecta que el coeficiente de permeabilidad a las cefalosporinas es de 2 a 7 veces menor que el que presenta *P. aeruginosa* para los mismos b-lactámicos. Por todo ello, se sugiere que una causa de la resistencia intrínseca que presenta *A. baumannii* a los antimicrobianos puede ser atribuida a la presencia de un escaso número de porinas que además poseen un tamaño de poro pequeño. Sin embargo, no se descarta que la expresión constitutiva a niveles bajos de uno o varios sistemas de expulsión activa contribuya a la resistencia intrínseca basal que presenta *A. baumannii* a diversos agentes antimicrobianos. [71, 80]

Los mecanismos de resistencia a b-lactámicos involucran la producción de b-lactamasas cromosomales o plasmidiales, alteraciones de las PBP y disminución de la permeabilidad a b-lactámicos de la membrana externa. Las b-lactamasas se dividen en tres grupos: clase A de Ambler (penicilinasas), clase B de Ambler (metalo-enzimas) y clase D de Ambler (oxacilinasas). Estas enzimas hidrolizan, al menos parcialmente, carbapenémicos y otros b-lactámicos. Las b-lactamasas de clase A se han reportado raramente en *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. Se han descrito entre las *Enterobacteriaceas* (p ej: *E. coli*, *Klebsiella* sp) b-lactamasas de espectro extendido (BLEE), que inusualmente se asocian a *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* sp. Los microorganismos poseedores de BLEE son distintivamente inhibidos por el ácido clavulánico y son resistentes a los oximino-b-lactámicos (por ejemplo cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoxima o ceftazidima).

La mayoría de las BLEE encontradas en *Enterobacteriaceas* se relacionan con b-lactamasas tipo TEM y SHV. En Turquía, Corea y Francia, se ha identificado recientemente en *A. baumannii* una nueva BLEE (PER-1) no relacionada con las BLEE encontradas en *E. coli* y *Klebsiella* sp. Carbonne y cols reportaron el primer brote nosocomial con VEB-1, otra nueva BLEE sólo reportada anteriormente en *Enterobacteriaceas* y *P. aeruginosa* en el sudeste asiático.

Las b-lactamasas clase B son enzimas dependientes de zinc cuya actividad es inhibida por EDTA, pero no por carbapenémicos o inhibidores de b-lactamasas como el ácido clavulánico, tazonam y sulbactam. Estas metalo-enzimas constituyen un mecanismo de resistencia adquirida de localización cromosomal o plasmidial. Las oxacilinasas, b-lactamasas de clase D, también se encuentran en especies de *Acinetobacter*; existen múltiples subtipos que tienen diversos patrones de hidrólisis pero, en general, las oxacilinasas hidrolizan débilmente a carbapenémicos (imipenem y meropenem) y no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam. Su acción hidrolítica es inhibida por ácido clavulánico. Ocasionalmente los aminoglucósidos son empleados combinados con b-lactámicos para mejorar su actividad bactericida. La resistencia a aminoglucósidos está mediada por tres mecanismos: alteración del sitio de acción ribosomal, reducción de la captura y modificación enzimática del antimicrobiano. La alteración del blanco ribosomal no es significativa pues sólo afecta a estreptomycinina y espectinomycinina. El segundo mecanismo es bastante común en las especies de *Acinetobacter*, pero el tercer mecanismo es el que da cuenta de la mayoría de los aislados resistentes. [84, 97, 114]

Las enzimas modificadoras, tales como O-fosfotransferasas, O-nucleotidiltransferasas y N-acetiltransferasas, están mediadas primariamente por plásmidos y trasposones que pueden jugar un importante rol en la diseminación de resistencia. Tales enzimas pueden también tener localización cromosomal. Cada una tiene un sustrato diferente que confiere a la bacteria un perfil específico de resistencia.

Las fluoroquinolonas tienen una buena actividad sobre *Acinetobacter* sp, pero la resistencia está aumentando. Los mecanismos de resistencia se relacionan con mutaciones de la ADN-girasa y la topo-isomerasa IV, blancos específicos de tales antibacterianos. La ADN-girasa está compuesta de dos subunidades, codificadas por los genes *gyr A* y *gyr B*. La topo-isomerasa IV es estructuralmente similar a la ADN-girasa, pero es un blanco secundario de las fluoroquinolonas. Las dos subunidades de la topo-isomerasa IV están codificadas por los genes *par C* y *par E*. La resistencia en *Acinetobacter* sp está mediada por mutaciones en los genes *gyr A* y *par C*. En los aislados de *A. baumannii* con una o ambas mutaciones, ciprofloxacina ha reducido susceptibilidad comparada con gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y trovafloxacina. Se han descrito otros mecanismos de resistencia, tales como bombas de eflujo e influjo, pero su rol no ha sido todavía dilucidado respecto de las fluoroquinolonas. [73, 88]

La infección nosocomial es en la actualidad uno de los principales problemas sanitarios, teniendo particular importancia las infecciones causadas por bacterias multirresistentes.

Aunque no hay una definición precisa de bacteria multirresistente, se ha sugerido que el término debiera aplicarse a aquellos microorganismos que son resistentes a dos o más grupos de antimicrobianos habitualmente empleados en el tratamiento de las infecciones producidas por el microorganismo considerado y que esta resistencia tenga relevancia clínica. Probablemente es también razonable aplicar el término a los microorganismos que presentan de forma natural resistencia a múltiples antimicrobianos de uso clínico habitual y que han sido capaces de adquirir resistencia a alguno de los restantes grupos de antimicrobianos con posible utilidad clínica.

La multirresistencia aparece como consecuencia de mecanismos bioquímicos codificados a nivel del cromosoma o por diversos elementos móviles. Esta última posibilidad añade mayor gravedad al problema, pues la diseminación del correspondiente elemento móvil favorece la aparición de brotes nosocomiales.

Muchos estudios han demostrado que es útil realizar cultivos de vigilancia epidemiológica para conocer la verdadera dimensión del problema de la multirresistencia en un centro o en una unidad, pues la información que puede inferirse de los resultados de los cultivos de muestras clínicas obtenidas con fines diagnósticos sólo representa una parte (con frecuencia la menor) de este. Estos estudios deben considerarse una herramienta adicional en los programas de control de la transmisión nosocomial de estos microorganismos. [58, 77, 80]

Desgraciadamente la puesta en marcha de estos programas supone una carga económica importante, tanto en personal como en medios materiales, por lo que debieran aplicarse en el contexto de un programa global, encaminado en última instancia al control de la infección nosocomial.



***Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE**

El género *Acinetobacter* incluye un amplio número de especies/genospecies entre las que destaca *Acinetobacter baumannii* por su mayor importancia clínica. La compleja taxonomía de estos microorganismos dificulta bastante su identificación precisa a nivel de especie, lo que con frecuencia requiere el uso de métodos moleculares que pudieran no estar disponibles en todos los laboratorios clínicos. Muchos métodos bioquímicos (tanto convencionales como comerciales) que con frecuencia se emplean con éxito para identificar a nivel de especie bacterias gramnegativas de interés clínico son insuficientes para identificar con fiabilidad *A. baumannii*, y a lo sumo permiten definir el llamado "complejo *A. baumannii*", del que además de *A. baumannii* también forma parte *Acinetobacter calcoaceticus* y las especies 3 y 13 de Tjerneberg y Ursing.

Hasta hace algunas décadas las especies de *Acinetobacter*, incluyendo *A. baumannii*, se aislaban con poca frecuencia de muestras clínicas. Se acepta que, en general, estos microorganismos tienen un bajo poder patógeno, y suelen actuar como oportunistas, sobre todo en unidades de cuidados intensivos. Desgraciadamente, *A. baumannii* ha sido capaz de desarrollar resistencia a los antimicrobianos, de persistir en el medio ambiente durante largos períodos y de extenderse a la gran mayoría de los (grandes) hospitales, donde ha ocasionado graves epidemias y situaciones de endemia.

Con gran frecuencia las cepas de *A. baumannii* nosocomiales son resistentes a beta-lactámicos (incluyendo las carbapenemas en bastantes ocasiones), fluoroquinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas, cotrimoxazol y otros antimicrobianos. Algunas cepas sólo son sensibles a las polimixinas, pero incluso se han descrito aislados resistentes también a estos compuestos. [63, 74, 98]

Las cepas de *A. baumannii* multirresistente presentan simultáneamente varios mecanismos de resistencia expresados a partir de genes tanto cromosómicos como adquiridos. La resistencia a beta-lactámicos se relaciona con la producción de diferentes beta-lactamasas (AmpC, oxacilinasas, metalo-beta-lactamasas), con alteraciones de la permeabilidad y con la expresión de PBPs de baja afinidad. La producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos y de mecanismos de expulsión activa se relaciona con la resistencia a aminoglucósidos.

En el caso de la resistencia a las fluoroquinolonas se han descrito mutaciones cromosómicas que conducen a alteraciones de las topoisomerasas de clase II (ADN-girasa y topoisomerasa IV) y mecanismos de expulsión activa. Muchas cepas albergan integrones de clase 1 que contienen los genes que codifican oxacilinasas, metaloenzimas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos.

Los porcentajes de sensibilidad a distintos antimicrobianos entre 211 aislados de *A. baumannii* procedentes de un estudio multicéntrico español (25 centros), en el que se recogieron microorganismos en noviembre de 2000 fueron: polimixina B 100%, minociclina 66%, imipenem 52%, rifampicina 49%, sulbactam 47%, meropenem 43%, amicacina 35%, doxiciclina 32%, tobramicina 21% y para piperacilina, ceftazidima, cefepima, gentamicina, cotrimoxazol, tetraciclina, ciprofloxacino y gemifloxacino la sensibilidad fue inferior al 20%.

Esta situación de multirresistencia recuerda un tanto lo que sucede en SARM, y de hecho algunos autores consideran que *A. baumannii* podría ser considerado como un "SARM gramnegativo". Afortunadamente, su importancia en términos de morbilidad y de mortalidad es mucho menor que la de *S. aureus*. [48, 67]

En la mayoría de los centros, tras una primera fase de epidemia que no llega a controlarse se produce una situación de endemidad. Los estudios de epidemiología molecular indican que incluso en esta última situación sólo persisten uno o dos clones mayoritarios, aunque también se han descrito situaciones en las que en un mismo centro coexisten múltiples clones.

Como *A. baumannii* es capaz de sobrevivir en el medio ambiente durante largos períodos, la contaminación ambiental es importante porque permite la transmisión del patógeno al paciente directamente o a través de las manos del personal sanitario, que suele estar colonizado sólo de forma transitoria. Además, los pacientes colonizados o infectados son un importante reservorio del microorganismo.

A. baumannii puede causar una amplia variedad de infecciones, incluyendo la bacteriemia, neumonía nosocomial (en particular en el paciente con ventilación mecánica), meningitis, infecciones urinarias, infecciones de heridas quirúrgicas e infecciones de tejidos blandos.

A. baumannii es típicamente un patógeno nosocomial. Aunque se han descrito brotes en unidades médicas y quirúrgicas, la mayoría han tenido lugar en UCIs.

Los factores de riesgo relacionados con su adquisición incluyen una estancia hospitalaria prolongada, empleo de maniobras invasoras, inmunosupresión, enfermedad de base grave y uso previo de antimicrobianos. [64, 72, 81]

Cuando se consideran las cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenemas, los resultados de un estudio de cohortes en España han demostrado que los factores de riesgo relacionados eran: hospitalización en centros con más de 500 camas, tratamiento antimicrobiano previo, intervención quirúrgica previa y uso de sonda urinaria.

Se ha observado que las infecciones nosocomiales por *A. baumannii* (y en particular la bacteriemia) siguen cierta estacionalidad, con un incremento de casos en los meses de verano. Tal vez ello guarde relación con los cambios de temperatura y humedad, sin descartar el posible papel de los cambios en el personal sanitario durante esa época del año.

A diferencia de lo que ocurre con SARM, no parece que la expansión de *A. baumannii* multirresistente al medio extrahospitalario haya sido muy importante. Aun así, recientemente se han documentado infecciones por este patógeno en pacientes traumatizados tras terremotos y en soldados de las recientes guerras del Golfo, de Afganistán y de Irak.

El papel del laboratorio de microbiología en el control de las infecciones por *A. baumannii* multirresistente, como en los casos anteriormente indicados, se relaciona con la identificación del patógeno en muestras clínicas con fines diagnósticos y en muestras obtenidas de pacientes que puedan estar colonizados o del medio ambiente hospitalario.

Para establecer el origen de los brotes es conveniente realizar estudios de epidemiología molecular con los aislados que se obtengan tanto de muestras clínicas como de cultivos de vigilancia. [58, 83, 95]

Dada la complejidad de la epidemiología de las infecciones por *A. baumannii* multirresistente, es adecuado considerar la toma de muestras tanto del paciente como de muestras ambientales.

Las muestras de vigilancia en pacientes que se han evaluado más frecuentemente incluyen esputo y exudado de traqueostomía, heridas, axila/ingle y frotis rectal. En un estudio español sobre detección de *A. baumannii* en distintas muestras de vigilancia en pacientes de UCI, se identificó el microorganismo en el 75% de las muestras axilares o faríngeas y en el 77% de los frotis rectales; la combinación de muestras axilar-faríngea y axilar-rectal permitió la identificación en un 90% de los pacientes, cifra que alcanzó el 96% para la combinación de muestra faríngea-rectal.

Las muestras ambientales a considerar pueden ser muy diversas. Se ha descrito contaminación por *A. baumannii* en componentes de los equipos de respiración asistida, líquidos diversos, medicaciones multidosis, ropa de cama, transductores de presión no desechables y se ha encontrado también en las superficies de mobiliario (carros de curas o de medicación) que rodea a los pacientes. [103, 117]

A. baumannii logra sobrevivir fácilmente en el medio ambiente, por lo que no es necesario observar condiciones especiales de transporte y conservación de las muestras de vigilancia epidemiológica.

Como en otros casos, si el procesamiento de los frotis rectales no va a ser inmediato se recomienda su conservación a 4°C para evitar el sobrecrecimiento de la microbiota comensal acompañante.

Las muestras procedentes de pacientes se procesarán siguiendo las pautas habituales. Las muestras ambientales tomadas con torunda en medio líquido se cultivarán en un medio sólido para identificación de colonias, manteniendo la punta de la torunda en el tubo con medio líquido para asegurar el crecimiento de pequeñas cantidades de inóculo que pudieran no detectarse en el subcultivo.

A. baumannii crece sin dificultad en los medios de cultivo habituales. Las muestras de vigilancia procedentes de los pacientes se pueden sembrar en cualquiera de los medios selectivos habituales para bacterias gramnegativas, por ejemplo agar MacConkey. Ahora bien, teniendo en cuenta que el objetivo del estudio es la detección de las cepas multirresistentes es preferible emplear medios de cultivo diferenciales suplementados con un antimicrobiano al que el microorganismo sea resistente. Se ha empleado el medio LAM (Leeds Acinetobacter Medium), que está suplementado de vancomicina (10 mg/L), cefsulodina (15 mg/L) y cefradina (50 mg/L) para el aislamiento selectivo de *Acinetobacter* en muestras clínicas o ambientales. Como una gran mayoría de cepas son resistentes a gentamicina, muchos protocolos aconsejan también el uso de agar MacConkey suplementado con gentamicina a una concentración de 8 mg/L. [109, 137]

Con independencia de ello, es posible que el laboratorio esté interesado no sólo en la detección de *A. baumannii* multirresistente, sino también de otros gramnegativos de interés nosocomial.

En estos casos podría aprovecharse el uso de placas de agar MacConkey suplementado con cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxima o ceftazidima; ver anteriormente) para aislar el microorganismo, sin necesidad de emplear una placa selectiva adicional. A la hora de diseñar la estrategia más pertinente se podrán tener en cuenta, si es que son conocidas, las características microbiológicas del clon o clones objeto de estudio, junto con los aspectos económicos y de carga de trabajo más razonables. Las muestras ambientales pueden procesarse en caldo BHI, y el subcultivo puede realizarse en el mismo tipo de medio sólido empleado para las muestras clínicas descritas en el párrafo anterior. Como en otros casos, los medios de cultivo se incubarán en aerobiosis a 35°C durante 48 horas.

Se realizará lectura de los cultivos a las 24 y a las 48 horas de su inoculación. La identificación presuntiva de las colonias de *A. baumannii* se basará en la morfología de las colonias, que suelen ser brillantes, a veces de aspecto mucoso, y de color blanco amarillento, a veces ligeramente marrónáceo. El microorganismo es productor de catalasa pero no de oxidasa.

La identificación a nivel de especie, como se ha dicho, es compleja y mediante el uso de galerías o de paneles comerciales no se garantiza completamente. Por esta razón en muchos laboratorios la identificación bioquímica se completa sólo con un tubo de TSI (*A. baumannii* es no fermentador y crece visiblemente en la superficie de la lengüeta del medio) y a lo sumo de movilidad (*A. baumannii* es inmóvil).

Si se emplean los referidos métodos bioquímicos comerciales y el método en cuestión señala la identificación de *A. baumannii*, es recomendable casi siempre hacer referencia en la identificación al "complejo *A. baumannii*" antes que a la especie *A. baumannii* propiamente dicha. La identificación de especie definitiva se realiza mediante métodos moleculares, habitualmente en centros de referencia. [95, 118]

Una vez que se ha identificado "*A. baumannii*", o simplemente "*Acinetobacter* spp.", los resultados del antibiograma (ya sea por difusión con disco, o los procedentes de paneles comerciales si se ha considerado su uso) permitirán definir el fenotipo de resistencia y en función del mismo la catalogación del aislado como multirresistente.

¡"La Interpretación de la lectura "!

Requiere conocimientos microbiológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos

Requiere conocimientos del laboratorio en donde se realiza

Requiere experiencia y criterio

Requiere actuar en consecuencia

Requiere observar y razonar, antes de elegir un antimicrobiano

El médico debe saber cuando si y cuando no pedir la determinación de BLEE a partir del antibiograma y como interpretarlo

¿Hay producción de MBL (Carbapenemasas que hidrolizan rápidamente carboxipenicilinas, ureidopenicilinas, ceftazidima, cefepime y carbapenems, no

son inhibidas por el ácido clavulánico, sitio activo Zn^{++} son inhibidas por EDTA, aztreonam se mantiene estable)?

En difusión con disco utilizando IPM y MEM, se determina carbapenem-resistencia, sugiere entre otros mecanismos producción de MBL

Imipenem Etest strip (AB Biodisk, Solna, Sweden) Mueller-Hinton agar Colonias internas hacen un difícil determinación de la MIC imipenem y son sospechosas de producción de MBL

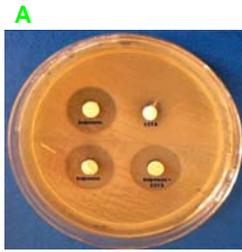
Determinación de MBL

* Ajuste espectrofotométrico de la suspensión bacteriana a $\lambda 625nm$ D.O. 0.08-0.1

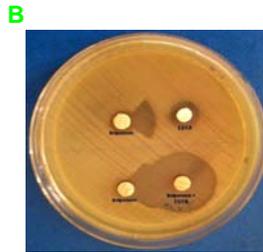
* Discos de papel filtro+10 μ l de solución de EDTA 0.5M pH 8.0 y colocar a 1 cm de distancia de borde a borde de los discos de imipenem, meropenem una deformación de halo, aumento debido a al EDTA indica producción de MBL+

EDTA adicionado a discos de papel filtro o a discos comerciales que ya contienen el IPM

El fenotipo de BLEE-MBL



A. cepa MBL (-)



B. cepa MBL (+)

E-test para determinación de MBL



E-test por un extremo imipenem (IP) y en el otro extremo imipenem más EDTA (IPI), reducción de 3 diluciones en la CIM en presencia de EDTA prueba positiva para metalo- β -lactamasa (MBL), recomienda *S. malthophilia* ATCC13636 como control (+)

INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS

La identificación de *Acinetobacter* spp. (o *A. baumannii* si se ha realizado una identificación precisa) multirresistente se informará: "se aísla *Acinetobacter* spp. multirresistente".

Si tras 48 horas de incubación no se aísla el microorganismo, se informará "no se aísla *Acinetobacter* spp."

Si la cepa aislada no fuera multirresistente se informará "no se aísla *Acinetobacter* spp. multirresistente".

Epidemiología

Las especies de *Acinetobacter* pueden ser encontradas en objetos animados e inanimados. Crecen en casi todas las muestras de suelos y agua fresca¹⁶. En el medio hospitalario, estos microorganismos han sido aislados de humidificadores, equipos de ventilación, la piel del personal de salud, colchones, cojines y otros equipamientos. Se ha reportado sobrevida en superficies secas mayor a 7 días para *A. Iwoffi* y mayor a 25 días para *A. baumannii*. *Acinetobacter calcoaceticus* sobrevive hasta 13 días en superficies de formica. Comparativamente, otros bacilos gramnegativos sobreviven sólo pocos días, por ejemplo *Escherichia coli* sobrevive hasta 24 horas y *Pseudomonas aeruginosa* menos de 24 horas, mientras que *Staphylococcus aureus* persiste hasta 7 días en superficies de formica. La persistencia de las especies de *Acinetobacter* en las superficies medioambientales es su característica más distintiva entre los patógenos nosocomiales, explicando su mayor patogenicidad entre pacientes hospitalizados. *Acinetobacter* sp es parte de la microbiota cutánea. [31, 45]

El 31% del personal de salud es portador de bacilos gramnegativos en sus manos. Los microorganismos más comúnmente aislados de este personal son *Enterobacter* sp (16.5%) y *Acinetobacter* sp (7.5%). Cuando se analiza la relación de especies de *Acinetobacter* comparando entre el personal sanitario que maneja directamente pacientes y los que no lo hacen, es más común esta relación entre estos últimos. En un tercio de los trabajadores sanitarios (enfermeras) presentaron colonización transitoria por *A. calcoaceticus* en sus manos. La faringe, vagina y recto son sitios excepcionales de colonización. Tanto la persistencia sobre superficies secas como su presencia en la piel del personal sanitario, contribuyen a la transmisión cruzada entre pacientes. De esta manera, para prevenir o minimizar potenciales brotes, es esencial el cumplimiento de las medidas de óptimo control de infecciones. [66,84]

Factores de riesgo

Las especies de *Acinetobacter* se consideran generalmente microorganismos de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos. Estos microorganismos se asocian más a menudo con infecciones nosocomiales que comunitarias. En regiones tropicales se han reportado, con alguna frecuencia, neumonías adquiridas en la comunidad, que comúnmente se presentan en meses húmedos y cálidos. [18, 71]

La identificación de factores de riesgo es importante para el desarrollo de medidas de prevención de colonización e infección. Los múltiples factores identificados para la adquisición de infecciones por *Acinetobacter* incluyen enfermedad grave, infección o sepsis previa, ventilación mecánica prolongada, antibioterapia previa,

colonización previa por *Acinetobacter* y estadía prolongada en unidad de cuidado intensivo.

Se ha asociado el uso previo de antimicrobianos con la colonización e infección por *Acinetobacter*, situación que refuerza la necesidad de un uso prudente de los antimicrobianos. Otros factores de riesgo, como la ventilación prolongada y la estadía en UCI, no serían específicos para *Acinetobacter* sp, sino que más bien estarían relacionados a la enfermedad subyacente del paciente. [70, 95]

Por ejemplo, diversos factores de riesgo para infecciones del torrente sanguíneo por *Acinetobacter* son indistinguibles de los asociados con bacteriemias debidas a otros bacilos gramnegativos. Cuando se comparan otros factores de riesgo para bacteriemias por bacilos gramnegativos y *Acinetobacter* sp, tales como presencia de dispositivos intravasculares, nutrición parenteral o neutropenia, no se encuentran diferencias significativas.

Los patrones de resistencia varían de región en región, en algunas áreas se reporta susceptibilidad exclusiva a carbapenémicos, mientras que en otras la resistencia comprende todos los antimicrobianos comercialmente disponibles. En los años recientes la incidencia mundial de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos ha aumentado paulatinamente. [82,101,133]

Las infecciones por *A. baumannii* están documentadas mundialmente, su susceptibilidad antimicrobiana varía de país en país, destacando algunas regiones con alta prevalencia de *A. baumannii* multi-resistente. Las tendencias de resistencia de *A. baumannii* a antimicrobianos han sido evaluada en dos estudios de vigilancia epidemiológica.

La base datos del estudio SENTRY entre 1997 y 1999 muestra una mayor susceptibilidad de los aislados de Norteamérica (Canadá y E.U.A.) respecto de los latinoamericanos. Se incluyeron aislados únicos y seriados de sangre, secreciones respiratorias, piel y tejidos blandos y tracto urinario.

Sader y cols. comunicaron en el año 2004 diferencias geográficas significativas del SENTRY en el perfil de susceptibilidad de *A. baumannii*. En muestras de infecciones de torrente sanguíneo, 75% de las cepas se mostró susceptible a ampicilina/sulbactam en Norteamérica *versus* 51.4 y 47.8% en Europa y Latinoamérica, respectivamente. La susceptibilidad a amikacina fue 82.3; 62.1 y 53.1% en el mismo orden. En Europa existe menor susceptibilidad a imipenem (74.3%) *versus* Norteamérica (87.9%) y Latinoamérica (91.2%). Polimixina B muestra porcentajes similares de 97.6% en Norteamérica, 98.9% en Europa y 98.2% en Latinoamérica. [104, 125, 140]

La base de datos SCOPE que incluye 49 hospitales estadounidenses muestra una disminución de la susceptibilidad de *A. baumannii* a cefalosporinas y fluoroquinolonas. Si bien ambos estudios muestran que los carbapenémicos mantienen plena actividad entre los aislados incluidos (casi 100% son susceptibles), diversos reportes de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos se han informado en E.U.A., Canadá y Latinoamérica.

La tendencia de la susceptibilidad a antimicrobianos de *A. baumannii* reportada en el SENTRY Latinoamérica (1997-2003).

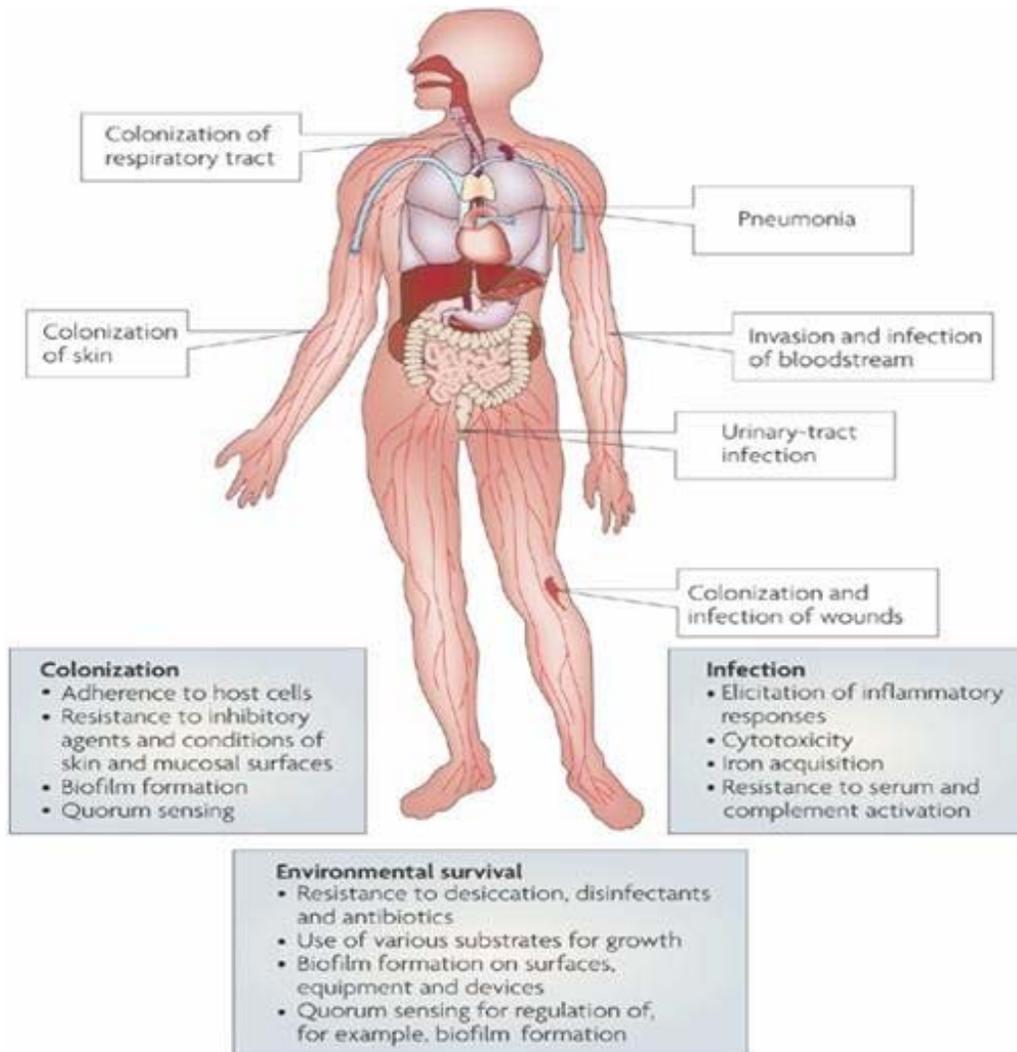
Tabla 2. Susceptibilidad a antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* en Latinoamérica según estudio SENTRY 1997-2003^{47,48}

Antimicrobianos	Porcentaje de susceptibles por año (número de cepas testeadas)						Total (826) ⁴⁸ (1.121)	CIM (µg/ml)	
	1997 (193)	1998 (215)	1999 (129)	2000 (123)	2001 (166)	2002-2003 (295)		CIM ₅₀	CIM ₉₀
Meropenem	91,3	87,0	89,1	82,9	81,9	-	86,8 ⁴⁸	2	> 8
Imipenem	91,2	87,0	88,4	82,9	83,7	84,0	85,9	1	> 8
Cefepime	33,7	27,4	48,8	38,2	30,4	41,0	37,2	> 16	> 16
Ceftazidima	29,0	17,7	37,2	35,0	45,8	-	28,5 ⁴⁸	> 16	> 16
Ampicilina/ sulbactam	-	-	-	-	-	47,0	47,0	16	-
Piperazilina/ tazobactam	24,9	19,5	36,4	30,1	27,7	-	26,6 ⁴⁸	> 64	> 64
Ticarcilina/ clavulanato	19,2	20,0	32,6	28,5	23,5	-	24,8 ⁴⁸	> 128	> 128
Ciprofloxacina	27,5	29,3	34,9	35,8	28,3	-	30,5 ⁴⁸	1	> 4
Levofloxacina	29,0	30,7	37,2	39,8	28,9	42,0	35,7	> 4	> 4
Tetraciclina	68,4	49,8	52,7	46,7	33,7	-	50,9 ⁴⁸	8	> 8
Amikacina	35,8	27,0	37,2	35,0	38,0	46,0	37,9	> 32	> 32
Gentamicina	33,7	30,2	40,3	31,7	30,7	-	32,9 ⁴⁸	> 8	> 8
Polimixina B	-	-	-	-	96,4	99,0	97,7 [*]	≤ 1	2

*: Las cepas con CIM ≤ 2 µg/ml se consideraron susceptibles a polimixina B.

⁴⁸: Sin datos 2002-2003.

Sitios de Posible Infección por *Acinetobacter* spp.



Nature Reviews | Microbiology

Acinetobacter baumannii puede causar:

- neumonía,
- bacteriemia,
- meningitis,
- infecciones del tracto urinario,
- peritonitis e
- infecciones de piel y tejidos blandos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Describir la epidemiología y características clínicas de los pacientes que presentaron infecciones por *Acinetobacter* spp., en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez

JUSTIFICACION

Los pacientes con infecciones causadas por *Acinetobacter* spp. presentan, según la literatura, resistencia al tratamiento, siendo vista cada vez con mayor frecuencia. Deseamos conocer las diferentes especies de *Acinetobacter* spp en nuestra población y así determinar, tanto la sensibilidad al tratamiento establecido como la evolución y pronóstico del paciente.

OBJETIVO GENERAL

- ▶ Describir la epidemiología y las características clínicas de los pacientes con infección por *Acinetobacter* spp del Hospital Infantil de México Federico Gómez de Enero 2008 a Diciembre 2008.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ▶ Describir la epidemiología de los casos clínicos que tuvieron aislamientos de *Acinetobacter* durante el periodo de estudio.
- ▶ Evaluar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los antibióticos de uso frecuente para infecciones por *Acinetobacter*.
- ▶ Describir las características clínicas de los pacientes con infección por *Acinetobacter*.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Describir la epidemiología y características clínicas de los pacientes que presentaron infecciones por *Acinetobacter* spp., en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez

JUSTIFICACION

Los pacientes con infecciones causadas por *Acinetobacter* spp. presentan, según la literatura, resistencia al tratamiento, siendo vista cada vez con mayor frecuencia. Deseamos conocer las diferentes especies de *Acinetobacter* spp en nuestra población y así determinar, tanto la sensibilidad al tratamiento establecido como la evolución y pronóstico del paciente.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio:

- ▶ Descriptivo, retrolectivo de una serie de casos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Población de estudio:

- ▶ Todos los pacientes que han presentado infecciones documentadas por *Acinetobacter* del Enero 2008 a Diciembre 2008, en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión

Infección confirmada (cultivo +) para *Acinetobacter* durante el periodo de análisis.

Criterios de exclusión

Pacientes con infección por *Acinetobacter* en quienes no se logro recuperar la cepa

Variables

Universales:

- ▶ Genero
- ▶ Edad
- ▶ Peso
- ▶ Talla

Clínicas:

- ▶ Enfermedad de base.
- ▶ Tiempo entre el diagnóstico de base y la infección
- ▶ Días de estancia intrahospitalaria previos a la infección.
- ▶ Días de estancia intrahospitalaria posterior a la infección.
- ▶ Sitio de aislamiento de *Acinetobacter*.
- ▶ Esquemas antimicrobianos previos y duración.
- ▶ Esquemas antimicrobianos posteriores y duración.

- ▶ Procedimientos invasivos a los que fue sometido previos a la infección (duración del procedimiento).

- ▶ Servicios donde estuvo hospitalizado antes de la infección y días de estancia.

- ▶ Servicios donde estuvo hospitalizado posterior a la infección y días de estancia.

- ▶ Complicaciones posteriores a la infección.

- ▶ Sistemas de apoyo suplementario de oxígeno.

- ▶ Tratamiento inmunosupresor previo a la infección.

Microbiológicas:

- ▶ Perfil de susceptibilidad

Descripción de procedimiento

Fase clínica:

- ▶ Integración de base de datos, con las variables a analizar.

Análisis estadístico:

- ▶ Se realizó base de datos en Excel, calculando medidas de tendencia central, frecuencias y de dispersión.
- ▶ El período comprendido fue de Enero del 2008 a Diciembre del 2008 tomando en cuenta niños sin determinación de género, con edades variables entre 0 a 15 años

RESULTADOS

Fueron incluidos 32 niños con aislamiento de *Acinetobacter* spp, detectados en el cepario del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de los cuales diecinueve fueron de género femenino (59%) y trece fueron del género masculino (41%) (Grafica No. 1 y 2). Los 32 casos son considerados infecciones nosocomiales.

El rango de edades de los casos estudiados fueron de 3 meses a 15 años, presentandose el mayor número de casos en el grupo de menores de 1 año de edad. Con relación al sexo, predominio el femenino en 59% de los pacientes. La distribución de los grupos de edad fue de la siguiente forma: 0-1 año con 12 pacientes (37.5%); de >12 meses a 5 años, 11 pacientes (34.3%); >5 años a 10 años, 4 pacientes (12.5%); y de >10 años, 5 pacientes (15.6%). (Grafica No. 3).

En relación a los factores de riesgo: Todos los pacientes presentaron algún grado de desnutrición, 53% aguda, y el 47% restante presento afectación en la talla. (Grafica No. 4 y 5) El diagnóstico principal que motivo el internamiento hospitalario fue por procedimientos quirúrgicos en el 69% de los casos. De los pacientes captados el 93.7% tuvieron algún procedimiento invasivo entre los cuáles se destacó la colocación de catéter venoso central 15 (62%), y con apoyo de ventilación mecánica e intervenciones quirúrgicas el 50%. Recibieron nutrición parenteral 43.7%.

De los sitios de aislamiento del *Acinetobacter* spp. el 68.7% fueron de hemocultivos, de los cuales 21.8% fueron hemocultivos periféricos y el 46.8% centrales; 34.3% se aislaron de urocultivos, 25% de cultivos diversos y el 3.1% de líquido cefalorraquídeo. (Grafica No. 7)

El foco infeccioso que presentó en el grupo de pacientes de nuestro estudio fue variable: bacteriemia 18 (56%), neumonía 12 (37.5), infecciones del tracto urinario 15 (46%), infecciones de piel y tejidos blandos 8 (25%), peritonitis 2 (6%), meningitis 1 (3%). (Grafica No. 8). Referente a la gravedad, el 62.5% de los pacientes desarrolló en algún momento de su estancia hospitalaria síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y estado de choque, ameritando apoyo con aminas y el uso de cristaloides; el 31.2% desarrolló sepsis grave. De los 32 casos presentados 7 (21.8%) fallecieron con aislamiento puro del microorganismo en cultivos post-mortem.

Los días de estancia intrahospitalaria previos al desarrollo de la infección por *Acinetobacter* fueron de 6 a 97 días; y posterior al aislamiento del *Acinetobacter* spp. hasta 28 días.

Los servicios en donde se presentaron los pacientes con infección por *Acinetobacter* fueron las unidades de terapia intensiva 17 pacientes [53%] (UCIN, UTIP, UTQX, Urgencias), Pediatrías 6 pacientes [18%], Cirugía cardiovascular 3 pacientes [9%], Cardiología 1 paciente [3%], Oncología 2 pacientes [6%], Nefrología 1 paciente [3%] y Consulta Externa 1 paciente [3%]. (Grafica No. 6)

En lo que respecta a la susceptibilidad el 90.6% presentaba el antecedente de antibioticoterapia previa al desarrollo de la infección destacando entre estos el uso de: Ampicilina, Amikacina, Piperacilina/Tazobactam, Imipenem, Cefotaxima, Vancomicina, Cefepime, Meropenem, TMP/SMX, Cefuroxima, Anfotericina B, Fluconazol, Claritromicina, Pentamidina, Rifampicina, Aciclovir. A pesar del de uso de antibióticos de amplio espectro, el 100% de los aislamientos de *Acinetobacter* spp. fueron sensibles a betalactámicos, aminoglucocidos, quinolonas.

El tiempo de seguimiento fue de 12 meses durante el período de Enero 2008 a Diciembre de 2008, sin presentarse complicaciones los pacientes que sobrevivieron.

DISCUSION

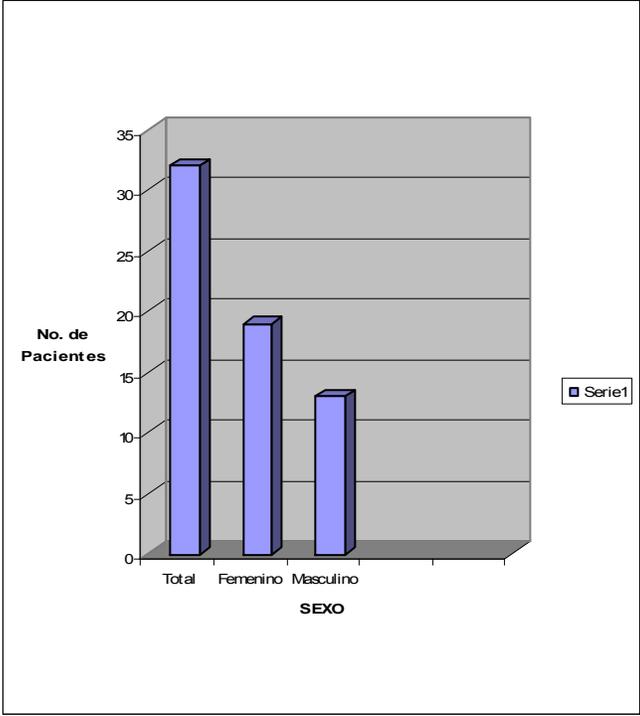
Dentro de la realización de nuestro estudio se pudo observar que el 100% de las infecciones asociadas al aislamiento de *Acinetobacter spp* fueron nosocomiales, y se presentaron en pacientes con antecedente de procedimientos invasivos, especialmente con uso de dispositivos intravasculares, vesicales y ventilación mecánica, por lo que se establece de manera importante el hecho de que dichos procedimientos predisponen al desarrollo de infecciones oportunistas, además de patógenos tales como *Acinetobacter spp.*, motivo por el cual es importante reforzar las precauciones estándar para la prevención de infecciones nosocomiales durante la realización de procedimientos invasivos. Los eventos infecciosos observados con mayor frecuencia fueron neumonía, bacteriemia e infecciones del tracto urinario, entre otros. Cabe mencionar que los pacientes captados en este estudio no recibieron tratamiento inmunosupresor durante su estancia intrahospitalaria. Se destacó, en gran medida, el hecho de que las diferentes cepas de *Acinetobacter spp.* fueron multisensibles al tratamiento médico, sin embargo la mortalidad presentada se determinó por la asociación a otros patógenos nosocomiales durante la infección desarrollada.

CONCLUSIONES

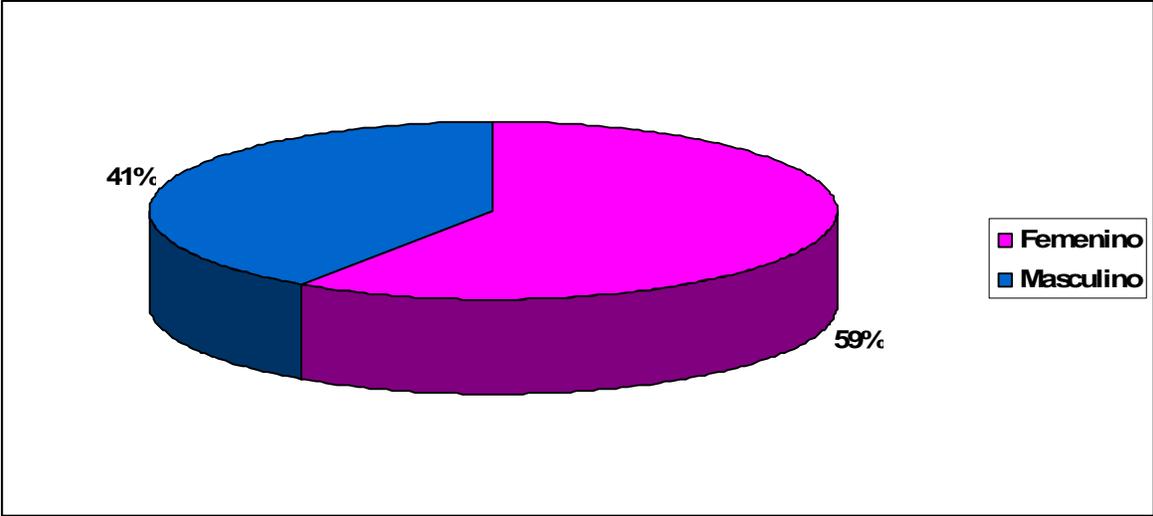
Nuestros Acinetobacter son provenientes de infecciones nosocomiales tales como neumonía, bacteriemia, meningitis, infecciones del tracto urinario, peritonitis e infecciones de piel y tejidos blandos; estos aislamientos fueron multisensibles y se pueden tratar en nuestro hospital con Ampicilina, Amikacina, Trimetroprim/Sulfametoxazol, Cefepima, Aztreonam, Meropenem, Piperacilina/Tazobactam de acuerdo a los patrones de susceptibilidad de las cepas aisladas durante el periodo de estudio.

Una de las limitaciones que se encontraron durante la realización del estudio es la falta del envío de los aislamientos de acinetobacter al Laboratorio de Bacteriología Intestinal para captar y resguardar en el cepario el 100% de las cepas aisladas provenientes de sitios estériles o clínicamente significativos por parte del laboratorio de microbiología de rutina, lo cual afecta la calidad del cepario de nuestro hospital y la realización de estudios epidemiológicos y de investigación.

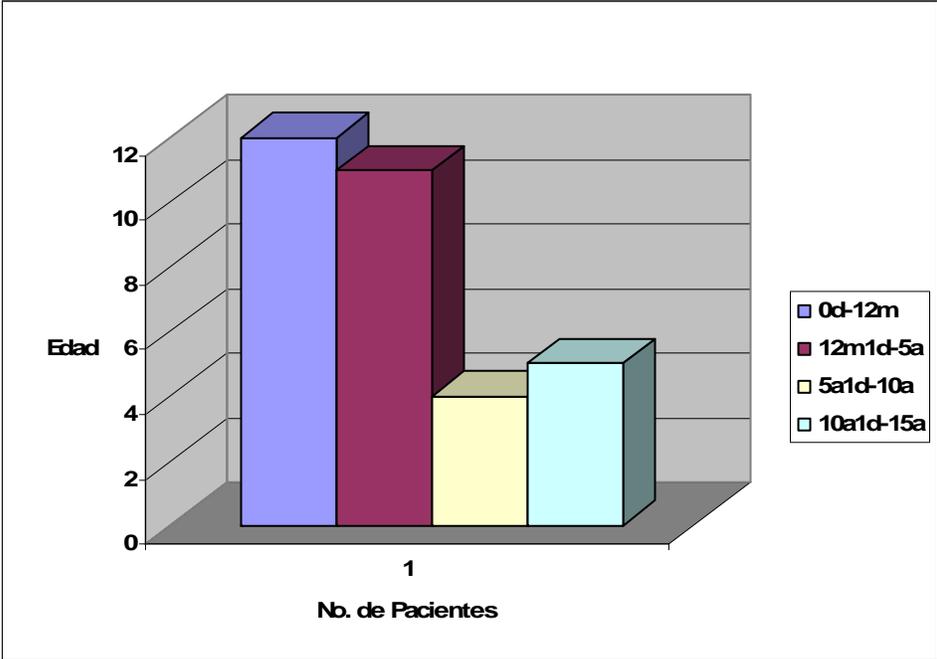
Gráfica 1 y 2: Distribución de los pacientes con infección por *Acinetobacter spp.*, según sexo (n=32), enero-diciembre 2008.



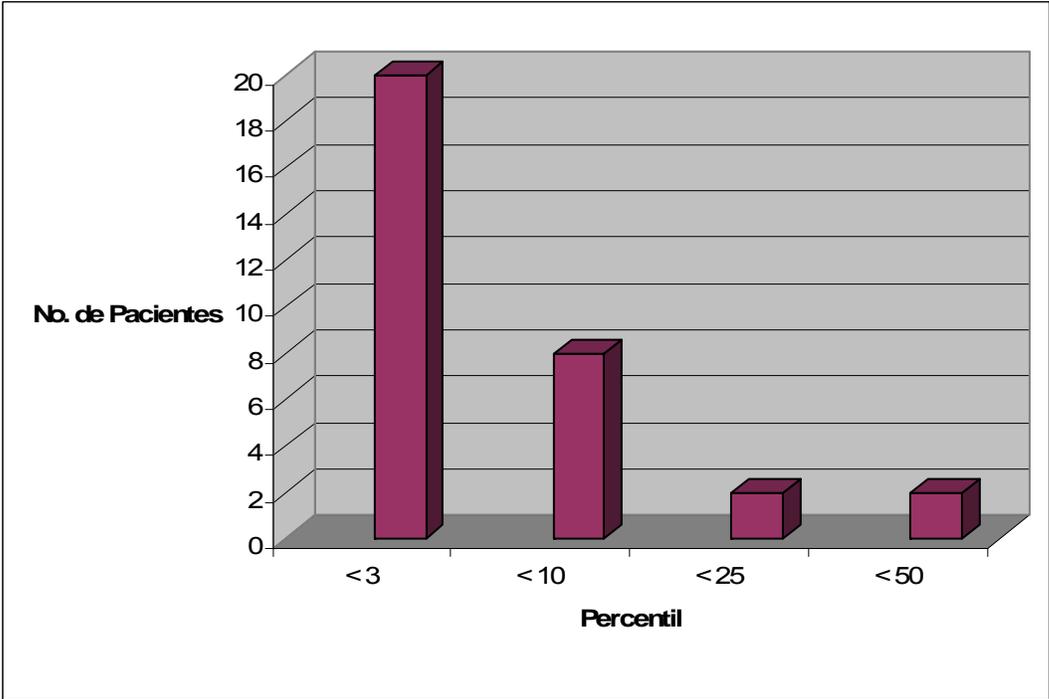
Gráfica 2: Distribución porcentual de los pacientes con infección por *Acinetobacter spp.*, según sexo



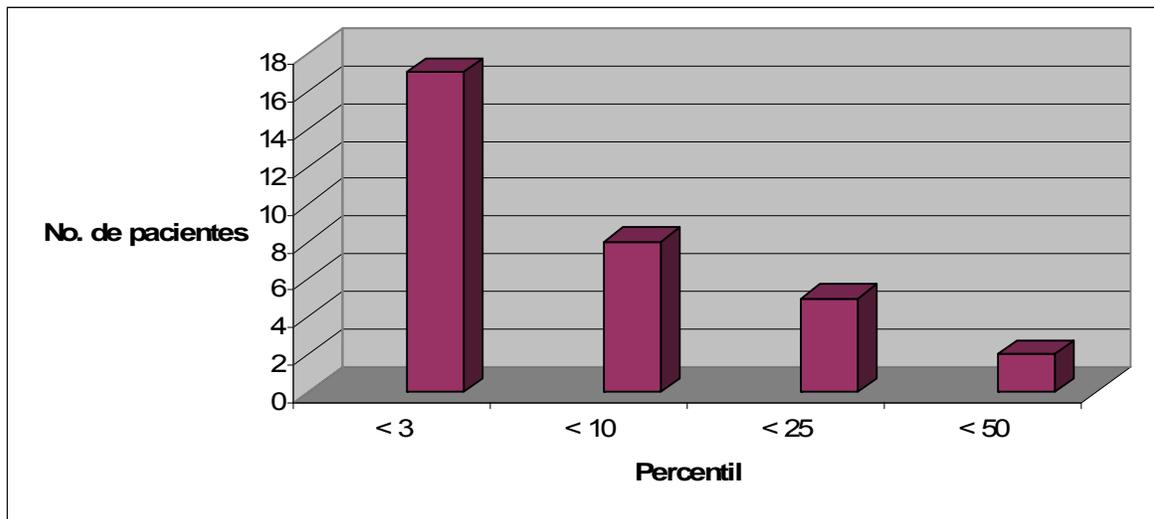
Grafica 3: Distribución de pacientes por grupos de edad de los pacientes con aislamiento por Acinetobacter spp.



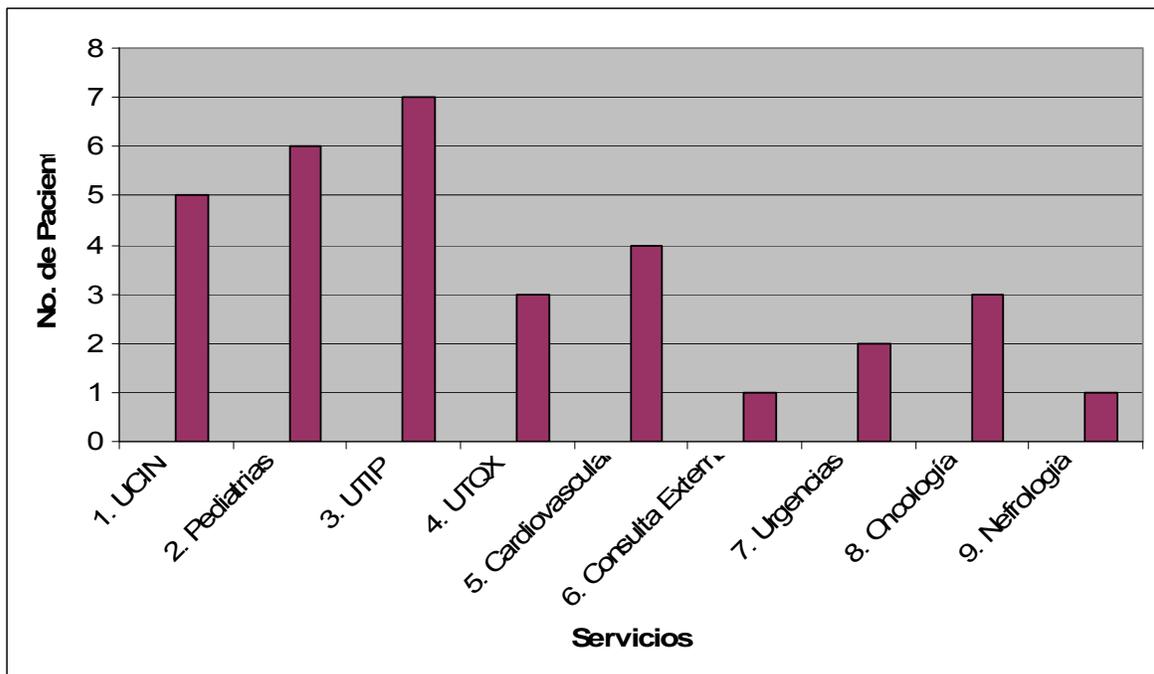
Grafica No 4: Distribución de pacientes con infección por Acinetobacter spp. de acuerdo a afección en la percentil de talla



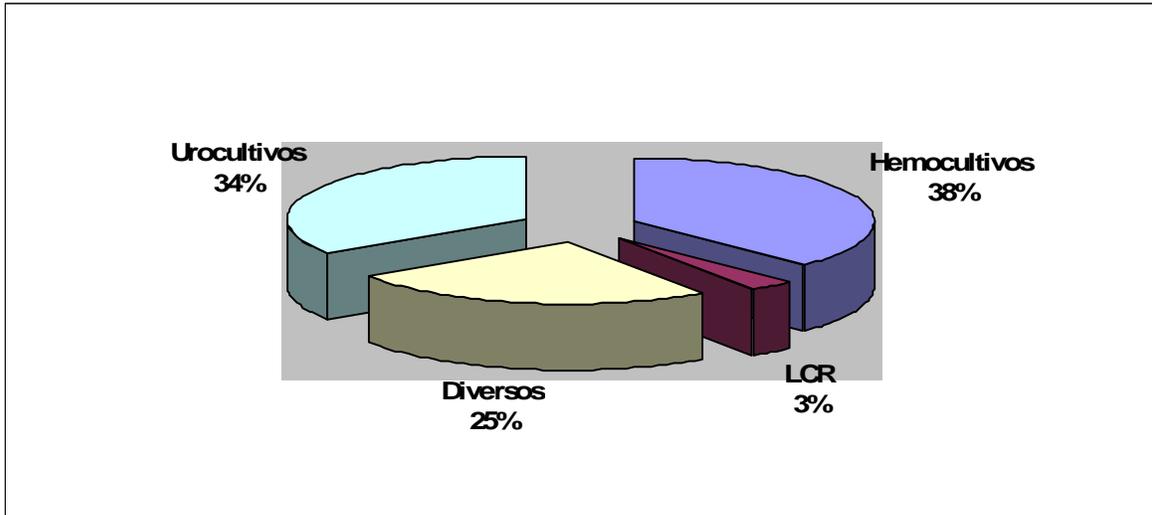
Grafica No 5: Distribución de pacientes con infección por Acinetobacter spp. de acuerdo a afección en la percentil de peso.



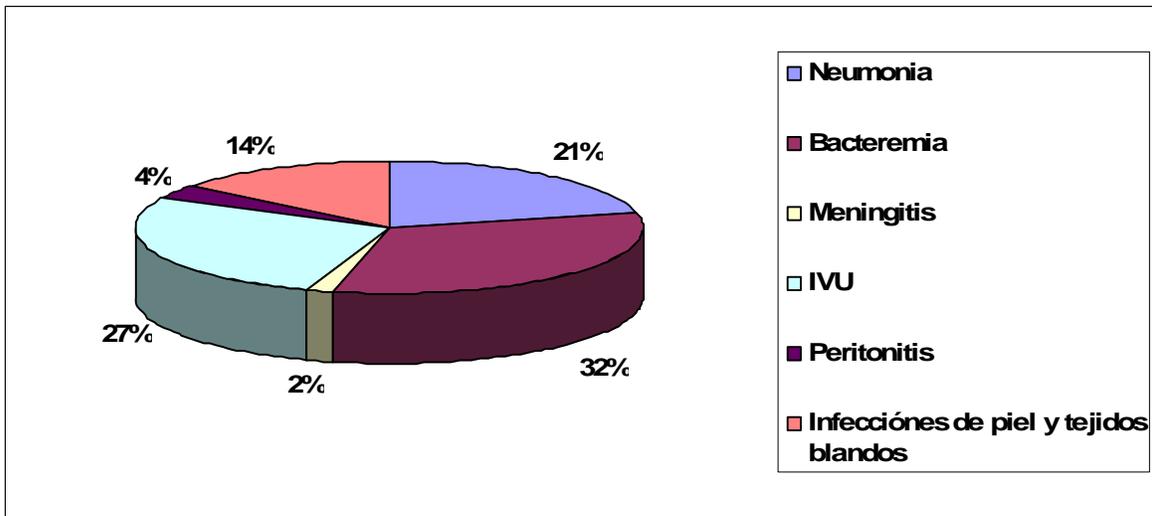
Grafica No 6: Distribución de pacientes con infección por Acinetobacter spp. según el servicio de hospitalización en el momento del aislamiento.



Grafica No 7: Distribución de sitios de aislamiento de *Acinetobacter* spp.



Grafica No 8: Distribución de los eventos infecciosos que se presentaron en los pacientes con infección por *Acinetobacter* spp.



**EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y ANÁLISIS DE LA HUELLA
GENÓMICA DE LOS AISLAMIENTOS DE ACINETOBACTER SPP.
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO, FEDERICO GÓMEZ**

Nombre del paciente:

Registro:

Género: _____

Edad:

Peso (percentil): _____ Kg _____ Percentil

Talla (percentil): _____ Kg _____ Percentil

Desnutrición:

Diagnóstico de base:

Diagnóstico al momento del aislamiento:

Fecha de aislamiento:

HOSPITALIZACIÓN EN EL AISLAMIENTO:

Fecha de Ingreso:

Fecha de Egreso:

Días de Estancia Intrahospitalaria total:

Motivo de Ingreso:

¿Qué complicación presentó?

Complicación 1:

Servicio:

Días estancia:

Complicación 2:

Servicio:

Días estancia:

Complicación 3:

Servicio:

Días estancia:

Citometrías Hemáticas:

	Inicial:	Seguimiento:	Alta:
Fecha:			
Hb			
Hto			
Leucocitos			
Seg			
Bd			
Lin			
Mon			
Pla			
RAN			

PCR:

Fecha:	Fecha:	Fecha:
Valor:	Valor:	Valor:

Cultivos positivos:

Origen:	Número:	Fecha de toma:	Germen:	Sensibilidad:

Galactomananos:

Fecha:	Valor:

Inmunofluoresencia P. Jirovecci:

Fecha:	
--------	--

Notas Agregadas:

Referencias Bibliográficas:

1. Gaynes R, Edwards Jr. Overview Of Nosocomial Infections Caused By Gram-Negative Bacilli. National Nosocomial Infection Surveillance System. Clin Inf Dis 2005;41:848-54.
2. Volles, D. Emerg Med Clin N Am; Antibiotics In The Intensive Care Unit: Focus On Agents For Resistant Pathogens. 26 (2008) 813–834
3. Clinton K. Murray, R. Acinetobacter Infection In The ICU Crit Care Clin 24 (2008) 237–248.
4. Talbot Gh, Bradley J, Edwards Je, Et Al. Bad bugs need drugs : an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious Disease Society of America. Clin Inf Dis 2006;42:657-668.
5. PINZÓN JO, MANTILLA JR, VALENZUELA EM. Caracterización molecular de aislamientos de Acinetobacter baumannii provenientes de la unidad de quemados de un hospital de tercer nivel de Bogotá. Infectio 2006;10(2):78-85.
6. Soyer-Gobillard M O. Scientific research at the Laboratoire Arago (Banyuls, France) in the twentieth century: Edouard Chatton, the "master" and André Lwoff, the "pupil". Int Microbiol 2002; 5 (1): 37-42.
7. Moran N. J Environ Microbiol 2003 (Feb). Citado por Holder K. Bacteria genus Named for Baumanns. March 7, 2003. www/JimvonRummelhoff/Mediaworks.
8. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;42:657–68.
9. Webster C, Towner KJ, Humphreys H. Survival of Acinetobacter on three clinically related inanimate surfaces. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:246.
10. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis 2006;6:130.
11. El Shafie SS, Alishaq M, Leni Garcia M. Investigation of an outbreak of

- multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in trauma intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004;56:101–5.
12. Chu YW, Leung CM, Houang ET, et al. Skin carriage of *Acinetobacters* in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 1999;37:2962–7.
 13. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, et al. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol* 1997;35:2819–25.
 14. Griffith ME, Ellis MW, Murray CK. *Acinetobacter* nares colonization of healthy US soldiers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27(7):787–8.
 15. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, et al. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2007;45:1551–5.
 16. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41:848–54.
 17. Maragakis LL, Cosgrove SE, Song X, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* associated with pulsatile lavage wound treatment. *JAMA* 2004;292: 3006–11.
 18. Jerassy Z, Yinnon AM, Mazouz-Cohen S, et al. Prospective hospital-wide studies of 505 patients with nosocomial bacteraemia in 1997 and 2002. *J Hosp Infect* 2006;62:230–6.
 19. Johnson EN, Burns TC, Hayda RA, et al. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clin Infect Dis* 2007;45:409–15.
 20. Albrecht MC, Griffith ME, Murray CK, et al. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *J Am Coll Surg* 2006;203:546–50.

21. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* Extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1218–24.
22. Scott P, Deye G, Srinivasan A, et al. An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-*calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. *Clin Infect Dis* 2007;44:1577–84.
23. Ecker JA, Massire C, Hall TA, et al. Identification of *Acinetobacter* species and Genotyping of *Acinetobacter baumannii* by multilocus PCR and mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2006;44:2921–32.
24. Turton JF, Kaufmann ME, Gill MJ, et al. Comparison of *Acinetobacter baumannii* isolates from the United Kingdom and the United States that were associated with repatriated casualties of the Iraq conflict. *J Clin Microbiol* 2006;44:2630–4.
25. Fischer D, Veldman A, Schafer V, et al. Bacterial colonization of patients undergoing international air transport: a prospective epidemiologic study. *J Travel Med* 2004;11:44–8.
26. Naas T, Coignard B, Carbonne A, et al. Veb-1 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1214–22.
27. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, et al. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol* 2002;40:685–6.
28. Anstey NM, Currie BJ, Withnall KM. Community-acquired *Acinetobacter*

- pneumonia in the northern territory of Australia. *Clin Infect Dis* 1992;14:83–91.
29. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, et al. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest* 2006;129:102–9.
 30. Wang JT, McDonald LC, Chang SC, et al. Community-acquired *Acinetobacter Baumannii* bacteremia in adult patients in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2002;40:1526–9.
 31. Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA, et al. Analysis of antibiotic resistance genes in Multidrugresistant *Acinetobacter* sp isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrobial Agents Chemother* 2006;50:4114–23.
 32. Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care* 2006;10:R48.
 33. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007;13:97–103.
 34. Lee NY, Lee HC, Ko NY, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28: 713–9.
 35. Grupper M, Sprecher H, Mashiach T, et al. Attributable mortality of nosocomial *Acinetobacter* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:293–8.
 36. Kwon KT, Oh WS, Song JH, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*

2007;59:525–30.

37. Falagas ME, Kasiakou SK, Rafailidis PI, et al. Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1251–4.
38. Choi JY, Park YS, Kim CO, et al. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Intern Med J* 2005;35:599–603.
39. Medina J, Formento C, Pontet J, et al. Prospective study of risk factors for ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter* species. *J Crit Care* 2007;22:18–26.
40. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 2007;65:204–11.
41. Robenshtok E, Paul M, Leibovici L, et al. The significance of *Acinetobacter baumannii* bacteraemia compared with *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: risk factors and outcomes. *J Hosp Infect* 2006;64:282–7.
42. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect* 2006;64:7–15.
43. Tseng YC, Wang JT, Wu FL, et al. Prognosis of adult patients with bacteremia caused by extensively resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:181–90.
44. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet* 2006;2:e7.

45. Hawley JS, Murray CK, Griffith ME, et al. Susceptibility of *Acinetobacter* strains Isolated from deployed US military personnel. *Antimicrobial Agents Chemother* 2007;51:376–8.
46. Rhomberg PR, Jones RN. Contemporary activity of meropenem and comparator broadspectrum agents: mystic program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:207–15.
47. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin Microbiol Infect* 2006;12:315–21.
48. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:772–4.
49. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:128–31.
50. Maslow JN, Glaze T, Adams P, et al. Concurrent outbreak of multidrug-resistant and susceptible subclones of *Acinetobacter baumannii* affecting different wards of a single hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:69–75.
51. Lim YM, Shin KS, Kim J. Distinct antimicrobial resistance patterns and antimicrobial resistance-harboring genes according to genomic species of *Acinetobacter* isolates. *J Clin Microbiol* 2007;45:902–5.
52. Lee JH, Choi CH, Kang HY, et al. Differences in phenotypic and genotypic

- traits against antimicrobial agents between *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter genomic species 13tu*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:633–9.
53. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernandez-Hinojosa E, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005;31:649–55.
54. Ferreira AC, Gobara S, Costa SE, et al. Emergence of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species after the use of antimicrobials for burned patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:868–72.
55. Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, et al. Molecular epidemiology of sequential Outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance. *J Clin Microbiol* 2004;42:946–53.
56. Swenson JM, Killgore GE, Tenover FC. Antimicrobial susceptibility testing of *Acinetobacter* spp. by NCCLS broth microdilution and disk diffusion methods. *J Clin Microbiol* 2004;42:5102–8.
57. Arroyo LA, Garcia-Curiel A, Pachon-Ibanez ME, et al. Reliability of the E-test method for detection of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2005;43:903–5.
58. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2006;50:2946–50.
59. Li J, Nation RL, Owen RJ, et al. Antibigrams of multidrug-resistant clinical *Acinetobacter baumannii*: promising therapeutic options for treatment of infection with colistin-resistant strains. *Clin Infect Dis* 2007;45:594–8.

60. Wareham DW, Bean DC. In vitro activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2006; 50:825.
61. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589–601.
62. Kiffer CR, Sampaio JL, Sinto S, et al. In vitro synergy test of meropenem and Sulbactam against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52: 317–22.
63. Sader HS, Jones RN. Comprehensive in vitro evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:380–4.
64. Tan TY, Ng LS, Tan E, et al. In vitro effect of minocycline and colistin combinations on imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007;60: 421–3.
65. Bernabeu-Wittel M, Pichardo C, Garcia-Curiel A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the in-vivo efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:319–25.
66. Montero A, Ariza J, Corbella X, et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1085–91.

67. Pantopoulou A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogannis M, et al. Colistin offers Prolonged survival in experimental infection by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: the significance of co-administration of rifampicin. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:51–5.
68. Liao CH, Sheng WH, Chen YC, et al. Predictive value of the serum bactericidal test for mortality in patients infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect* 2007;55: 149–57.
69. Centers for Disease Control and Prevention. *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured US service members, 2002–2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:1063–1066.
70. Bayat A, Shaaban H, Dodgson A, Dunn K. Implications for burn unit design following outbreak of multi-resistant *Acinetobacter* infection in ICU and burns unit. *Burns* 2003; 29:303–306.
71. Wong T, Tan B, Ling M, Song C. Multi-resistant *Acinetobacter baumannii* on a burns unit—clinical risk factors and prognosis. *Burns* 2002;28:349–357.
72. Sengupta S, Kumar P, Ciraj A, Shivananda P. *Acinetobacter baumannii*—an emerging nosocomial pathogen in the burns unit Manipal, India. *Burns* 2001;27:140–144.
73. Simor A, Lee M, Vearncombe M, et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:261–267.
74. Lortholary O, Fagon J, Hoi A, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 1995;20:790–796.

75. Koprnova J, Svetlansky I, Babel'a R, et al. Prospective study of antimicrobial susceptibility, risk factors, and outcome of 157 episodes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in 1999 in Slovakia. *Scand J Infect Dis* 2001;33:891–895.
76. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med* 2003;29:471–475.
77. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, et al. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003;31: 2478–2482.
78. Cisneros J, ReyesM, Pachon J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996;22:1026–1032.
79. Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H. Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: a case-control study of adult burn patients. *Clin Infect Dis* 1999; 28:59–66.
80. Tilley P, Roberts F. Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis* 1994;18:896–900.
81. Chen H, Chen T, Lai C, et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:127–136.
82. Davis K, Moran K, McAllister C, Gray P. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1218–1224.
83. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, et al: Bad bugs need drugs: An update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of

- the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 42:657–668
84. Falagas ME, Kasiakou SK: Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1333–1341
85. Gales AC, Reis AO, Jones RN: Contemporary assessment of antimicrobial Susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: Review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001; 39:183–190
86. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al: Colistin: The re-emerging antibiotic for Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:589–601
87. Littlewood JM, Koch C, Lambert PA, et al: A ten year review of colomycin. *Respir Med* 2000; 94:632–640
88. Pitt TL, Sparrow M, Warner M, et al: Survey of resistance of *Pseudomonas Aeruginosa* from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents. *Thorax* 2003; 58:794–796
89. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH: The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 2007; 67:351–368
90. Landman D, Bratu S, Alam M, et al: Citywide emergence of *Pseudomonas Aeruginosa* strains with reduced susceptibility to polymyxin B. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 954–957
91. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, et al: Outcome of infections due to Pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis* 2005; 5:24
92. Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, ET al: Colistin resistant isolates of

- Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: First report of a multiclonal cluster. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:786–790
93. Mentzelopoulos SD, Pratikaki M, Platsouka E, et al: Prolonged use of carbapenems and colistin predisposes to ventilator-associated pneumonia by pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2007; 33:1524–1532
94. Falagas ME, Kopterides P: Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review of the literature. *J Hosp Infect* 2006; 64:7–15
95. Goldstein FW, Ly A, Kitzis MD: Comparison of Etest with agar dilution for testing the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and other multidrug-resistant bacteria to colistin. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1039–1040
96. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Seventeenth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute, January 2007. <http://www.clsi.org/>. Retrieved June 15, 2007
97. Horan TC, Gaynes RP: Surveillance of nosocomial infections. *In*: Hospital Epidemiology and Infection Control. Third Edition. Mayhall CG (Ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 1659–702
98. Moore RA, Chan L, Hancock RE: Evidence for two distinct mechanisms of resistance to polymyxin B in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 539–545
99. Groisman EA, Kayser J, Soncini FC: Regulation of polymyxin resistance and Adaptation to low-Mg²⁺ environments. *J Bacteriol* 1997; 179:7040–7045
100. Moskowitz SM, Ernst RK, Miller SI: PmrAB, a two-component regulatory

- system of *Pseudomonas aeruginosa* that modulates resistance to cationic antimicrobial peptides and addition of aminoarabinose to lipid A. *J Bacteriol* 2004; 186:575–579
101. Li J, Rayner CR, Nation RL, et al: Heteroresistance to colistin in multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2946–2950
102. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, et al: The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: A review of the recent literature. *Clin Med Res* 2006; 4:138–146
103. Li J, Nation RL, Milne RW, et al: Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:11–25
104. Tam VH, Schilling AN, Vo G, et al: Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3624-3630
105. Li J, Coulthard K, Milne R, et al: Steady-state pharmacokinetics of intravenous Colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 987–992
106. Falagas ME, Bliziotis IA: Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: The dawn of the post-antibiotic era? *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:630–636
107. Dean CR, Visalli MA, Projan SJ, et al: Efflux-mediated resistance to Tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:972–978
108. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y: High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007;

59:772–774

109. DiPersio JR, Dowzicky MJ: Regional variations in multidrug resistance among Enterobacteriaceae in the USA and comparative activity of tigecycline, a new Glycylcycline antimicrobial. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29:518–527
110. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, et al: Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: Examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1558–1563
111. Harris AD, Karchmer TB, Carmelli Y, et al: Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1055–1061
112. Tan TY, Ng SY: Comparison of Etest, Vitek and agar dilution for susceptibility testing of colistin. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 541–544
113. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A: Polymyxins: A word of caution for prudent use of valuable old antibiotics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:995
114. Antimicrobial Resistance Prevention Initiative. Available at: <http://www.icaac.org/arpi.htm>. Accessed October 6, 2006.
115. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 2004;350: 1023–1035.
116. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med*. 2005;353:2667–2672.
117. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med*.

- 2006;119(suppl 1):S3–10; discussion S62–S70.
118. Rybak MJ. Pharmacodynamics: relation to antimicrobial resistance. *Am J Med.* 2006;119(suppl 1):S37–S44; discussion S62–S70.
119. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Med.* 2006;119(suppl 1):S11–S19; discussion S62–S70.
120. McGowan JE Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med.* 2006;119(suppl 1):S29 – S36; discussion S62–S70.
121. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae. *Am J Med.* 2006;119(suppl 1):S20 –S28; discussion S62–S70.
122. Henderson DK. Managing methicillin-resistant staphylococci: a paradigm for preventing nosocomial transmission of resistant organisms. *Am J Med.* 2006;119(suppl 1):S45–S52; discussion S62–S70.
123. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Med.* 2006;119(suppl 1):S53–S61; discussion S62–S70.
124. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, for the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and prevention. *Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>. Accessed April 9, 2007.
125. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the

- Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006;42:657– 668.
126. Patterson JE. Multidrug-resistant gram-negative pathogens: multiple approaches and measures for prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:889–892.
127. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309–317.
128. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004: a report from the NNIS System. *Am J Infect Control*. 2004;32:470–485.
129. McDonald LC. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect on treatment. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(suppl 2):S65–S71.
130. Crum NF, Lee RU, Thornton SA, et al. Fifteen-year study of the changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med*. 2006;119:943–951.
131. Craven DE, Shapiro DS. *Staphylococcus aureus*: times, they are a-changin'. *Clin Infect Dis*. 2006;42:179–180.
132. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41:848–854.
133. Miller LG, Perdreau-Remington F, Bayer AS, et al. Clinical and epidemiologic

- characteristics cannot distinguish community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection from methicillin-susceptible *S. aureus* infection: a prospective investigation. *Clin Infect Dis*. 2007;44:471–482.
134. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med*. 2005;352:1436–1444.
135. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med*. 2005;352:468–475.
136. Chambers HF. Community-associated MRSA—resistance and virulence converge. *N Engl J Med*. 2005;352:1485–1487.
137. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet*. 2006;368:874–885.
138. Gould IM. Community-acquired MRSA: can we control it? *Lancet*. 2006;368:824–826.
139. Klevens RM, Edwards JR, Tenover FC, McDonald LC, Horan T, Gaynes R. Changes in the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units in US hospitals, 1992-2003. *Clin Infect Dis*. 2006;42:389–391.
140. Tenover FC, McDougal LK, Goering RV, et al. Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in the United States. *J Clin Microbiol*. 2006;44:108–118.
141. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM.

- Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med.* 2006;144:309–317.
142. Diep BA, Carleton HA, Chang RF, Sensabaugh GF, Perdreau-Remington F. Roles of 34 virulence genes in the evolution of hospital- and community-associated strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis.* 2006;193:1495–1503.
143. Voyich JM, Otto M, Mathema B, et al. Is Panton-Valentine leukocidin the major virulence determinant in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease? *J Infect Dis.* 2006; 194:1761–1770.
144. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med.* 2005;352:1445–1453.
145. Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis.* 2005;40:100 –107.
146. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill HA, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *Infect Dis.* 2006;193:172–179.
147. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis.* 2005;41:159–166.

148. McCaig LF, McDonald LC, Mandal S, Jernigan DB. *Staphylococcus aureus*-associated skin and soft tissue infections in ambulatory care. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1715–1722.
149. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med.* 2006;355:666–674.
150. Lescure FX, Locher G, Eveillard M, et al. Community-acquired infection with healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of home nursing care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:1213–1218.
151. Gould CV, Rothenberg R, Steinberg JP. Antibiotic resistance in long-term acute care hospitals: the perfect storm. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:920–925.
152. Grayson ML. The treatment triangle for staphylococcal infections. *N Engl J Med.* 2006;355:724–727.