



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A UN BROTE
NOSOCOMIAL POR ACINETOBACTER BAUMANNII
MULTIDROGO RESISTENTE

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. MARISOL MANRÍQUEZ REYES

TUTOR DE TESIS:

DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS

ASESORES DE TESIS:

ALEJANDRO E. MACÍAS HERNÁNDEZ

ARTURO GALINDO FRAGA



México D.F.

AGOSTO 2011



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.

DR. LUIS F. USCANGA DOMINGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición

“Salvador Zubirán”

DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA Y TUTOR DE TESIS

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición

“Salvador Zubirán”

ÍNDICE

	<i>página</i>
1. INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1 <i>Patogenicidad del A. baumannii MDR</i>	6
2.2 <i>Colonización e infección por A. baumannii MDR</i>	8
2.3 <i>Brotos nosocomiales por A. baumannii MDR</i>	10
2.4 <i>Manejo de los brotes nosocomiales por A. baumannii MDR</i>	13
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. OBJETIVOS	18
6. MÉTODOS	19
6.1 <i>Diseño del estudio</i>	19
6.2 <i>Población</i>	19
6.3 <i>Criterios de inclusión y no inclusión</i>	20
6.4 <i>Variables</i>	21
6.5 <i>Definiciones</i>	22
6.6 <i>Análisis estadístico</i>	24
7. RESULTADOS	25
7.1 <i>Descripción del brote</i>	25
7.2 <i>Características de los pacientes del brote</i>	26
7.3 <i>Patrón de susceptibilidad de los aislamientos</i>	27
7.4 <i>Prevalencia de colonización</i>	28
7.5 <i>Datos demográficos y características clínicas al ingreso de casos y controles</i>	30
7.6 <i>Factores de riesgo para la infección por A. baumannii MDR.</i>	33
8. DISCUSIÓN	37
9. CONCLUSIONES	44
10. ANEXOS	45
11. BIBLIOGRAFÍA	47

1. INTRODUCCIÓN

Acinetobacter es un cocobacilo gram negativo que en las últimas tres décadas ha surgido como un importante agente infeccioso en hospitales de todo el mundo, cambiando el perfil previamente conocido sobre este: el de un organismo con patogenicidad cuestionable, y pasando a ser ahora un agente infeccioso nosocomial de gran importancia. Aproximadamente 65% de los estudios publicados sobre “infecciones nosocomiales por *Acinetobacter*”, son ubicados del año 2000 en adelante.^{1,2}

Las infecciones por *Acinetobacter* prevalecen en los países tropicales, y han sido un problema recurrente durante las guerras y desastres naturales; recientemente, han causado brotes multihospitalarios en climas templados.³ Los reportes en el 2003 del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS) en los Estados Unidos, de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos, mostraron que *Acinetobacter spp.* fue responsable del 6.9% de las neumonías, 2.4% de las bacteriemias, 2.1% de las infecciones de heridas quirúrgicas y 1.6% de las infecciones de vías urinarias.¹ *Acinetobacter baumannii* surge como un patógeno nosocomial con una capacidad alarmante de mostrar no sólo resistencia intrínseca a muchos antibióticos, sino también con una notable capacidad para desarrollar nuevos mecanismos de resistencia a muchos antibióticos. Es preocupante tanto la emergencia de aislamientos que son resistentes a todos los antibióticos comercialmente disponibles, como la falta de nuevos agentes antimicrobianos en desarrollo. En más de 300 hospitales en los Estados Unidos, registrados por el *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, la tasa de resistencia de carbapenémicos en

3601 aislamientos de *A. baumannii*, pertenecientes a las 25 genopecies más importantes, se incrementó de 9% en 1995 a 40% en el 2004.⁴ Del mismo modo, en el resto del mundo, se coincide con estos reportes acerca del incremento en los aislamientos de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, y actualmente es uno de los patógenos nosocomiales, gram negativos, más difíciles de controlar y tratar.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Patogenicidad del *Acinetobacter baumannii* MDR

Una característica importante de *A. baumannii* es su propensión para causar brotes, lo cual va probablemente en relación con 2 características importantes: la resistencia antimicrobiana y la resistencia a la desecación.

El *A. baumannii* multidrogo resistente (*A. baumannii* MDR) afecta con mayor frecuencia a pacientes críticamente enfermos, que se encuentran comprometidos por condiciones quirúrgicas o enfermedades metabólicas graves, y son objeto de varias medidas invasivas de soporte, tal como ventilación mecánica, catéteres intravasculares, y drenajes quirúrgicos. Los brotes por *A. baumannii* MDR requieren para su control eficiente, una colaboración cercana entre infectólogos, el departamento de control de infecciones, cuidados intensivos, microbiología, farmacia, personal de limpieza y personal administrativo.^{2,5}

La definición de *A. baumannii* MDR varía en la literatura, pero algunos autores consideran a un aislamiento multidrogo resistente (MDR), si éste es resistente a tres o más clases de antibióticos.⁶ En diversas zonas geográficas se han reportado aislamientos de *A. baumannii* que contienen metaloenzimas clase B mediadas por plásmidos, que hidrolizan todos los antibióticos β -lactámicos, excepto aztreonam (familia IMP o VIM). La resistencia de *A. baumannii* a los carbapenémicos, entre los aislamientos de los EUA y Canadá,⁷ es causada principalmente por una combinación de β -lactamasas cromosómicas y mutaciones en el gen de la porina. La clase D de enzimas, tipo OXA, identificadas tanto en *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*, puede

también inactivar los carbapenémicos, pero con menos eficacia que las metalo- β -lactamasas.^{8,5} En contraste con *P. aeruginosa*, la mayoría de los aislamientos nosocomiales de *Acinetobacter* muestran resistencia a ceftazidima antes de que progresen a resistencia a carbapenémicos. En la experiencia de un hospital en Nueva York, en 1988, se observó que la mayoría de los aislamientos de *Acinetobacter* eran resistentes a todos los antibióticos excepto ceftazidima, imipenem y aminoglucósidos. El uso no restringido de ceftazidima para la infección por *Acinetobacter*, seleccionó posteriormente, aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftazidima (*CRKp*) en 1989. Posteriormente, la restricción en el uso de ceftazidima condujo a una reducción del 20% en la prevalencia de *CRKp* de 1989 a 1992; sin embargo, se desarrolló un brote clonal de *Acinetobacter spp.* resistente a ceftazidima y a imipenem, aun cuando el uso de imipenem también se había restringido.⁹

La colistina, el sulbactam y la tigeciclina, (una glicina semisintética aprobada por la FDA en junio del 2005), son el último recurso dentro los agentes clínicamente disponibles, y sólo existen reportes aislados y raros de aislamientos con resistencia a estos. Muchos estudios *in vitro* han demostrado sinergismo cuando la colistina es combinada con imipenem, meropenem, azitromicina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina o ampicilina-sulbactam. Rifampicina más imipenem y rifampicina más ticarcilina-clavulanato-sulbactam han mostrado eficacia *in vivo* en modelos experimentales de ratones.² Estos hallazgos sostienen la posibilidad de que la terapia combinada para la infección por *A. baumannii* MDR, puede ser más efectiva que la monoterapia y puede prevenir la selección de mayor resistencia.^{4, 5, 10,11}

Los pacientes infectados con aislamientos multidrogo resistentes presentan mayor mortalidad, al compararse con los infectados por los sensibles. Esto puede sugerir que la colonización/infección con *A. baumannii* MDR es un marcador para enfermedad severa o que el organismo por sí mismo es responsable del pobre desenlace. Una revisión sistemática evidenció que estas infecciones son asociadas con una estancia hospitalaria adicional de 14 días. La mortalidad atribuible, en el hospital y en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), de los pacientes con infección por *A. baumannii* MDR, en los estudios de casos y controles pareados y los estudios de cohorte, osciló de 7.8 a 23% y de 10 a 43%, respectivamente¹². Debe enfatizarse que todos los estudios que examinaron mortalidad de los pacientes con adquisición de *A. baumannii* (colonización o infección) comparados con controles sin tal adquisición, encontraron mayor mortalidad en los casos, aunque el rol causal del aislamiento, en la mortalidad, no puede ser directamente inferido con estos datos. Weingarten y cols.,¹³ por otra parte, sugieren en otro estudio, que la colonización o infección con *A. baumannii* no está asociada con un incremento en la mortalidad, sino que la severidad de la enfermedad de los casos es el mayor determinante de la mortalidad. Existe esta controversia, sobre si la colonización e infección con *A. baumannii*, aumenta la mortalidad y morbilidad independientemente de otros factores.⁴

2.2 Colonización e infección por *A. baumannii* MDR

Se han encontrado muchos factores de riesgo asociados con colonización e infección por *A. baumannii* MDR. El 90% de los estudios sobre brotes de *A. baumannii* con metodología de estudios de casos y controles, han

sido realizados en la UTI de hospitales grandes de tercer nivel. En estos estudios se han identificado varios factores de riesgo, el más común: el uso previo de antibióticos, los más mencionados: carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación; éstos parecen estar relacionados con el desarrollo del fenotipo multidrogo resistente de *A. baumannii*; y, siendo el *Acinetobacter* intrínsecamente resistente a muchos antibióticos, puede que no sea sorprendente que el uso previo de antibióticos de amplio espectro conduzca al desarrollo de un fenotipo multidrogo resistente. El segundo factor más comúnmente mencionado es la ventilación mecánica invasiva. Otros factores de riesgo evidenciados en los estudios son: la estancia en la UTI, la duración de la estancia en la UTI y la estancia hospitalaria, la severidad de la enfermedad (expresada por la escala de APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), la colocación de catéteres centrales y arteriales, sondas de Foley, dispositivos intratraqueales, alimentación enteral, comorbilidades del paciente, colonización de piel y manos de trabajadores de la salud.^{1,3,14,15,16}

En un estudio retrospectivo y observacional entre 200 pacientes colonizados con *A. baumannii* MDR admitidos a la UTI, se evaluaron los factores de riesgo asociados con el desarrollo de bacteriemia nosocomial por *A. baumannii* MDR; Jung y cols.,¹⁷ identificaron los siguientes factores de riesgo para bacteriemia nosocomial por *A. baumannii* MDR, entre pacientes colonizados por éste, en la UTI: la presencia de alguna infección y falla respiratoria al momento de la admisión en la UTI, mantenimiento de la ventilación mecánica invasiva, permanencia del tubo endotraqueal en lugar de cambiarlo por una traqueostomía, colocación reciente de catéter venoso

central, bacteriemia causada por otros microorganismos después de la colonización con *A. baumannii* MDR (*Enterococo spp.* fue la especie más comúnmente aislada), y terapia antimicrobiana previa (quinolonas, carbapenémicos, glicopeptidos y aminoglucósidos, fueron los antibióticos más frecuentemente usados). Determinaron que alrededor de 7 días a partir del ingreso a la UTI, los pacientes se colonizaban por *A. baumannii* MDR. En otros estudios retrospectivos, otro factor asociado significativamente, fue la recuperación de *Acinetobacter* de múltiples sitios en el paciente y la presencia de alteraciones neurológicas.¹⁸ Tacconelli y cols.,¹⁹ desarrollando un modelo de predicción para identificar pacientes en riesgo de ser colonizados o infectados por *A. baumannii* MDR; encontraron que, una puntuación en la escala de Charlson ≥ 3 , uso de β -lactámicos y el aislamiento de *S. aureus* meticilino resistente 30 días previos, son factores independientes para la colonización e infección; la postración en cama y admisión previa a la UTI, predicen colonización; mientras que cirugía previa y la presencia de catéter venoso central predice infección.

2.3 Brotes nosocomiales por *A. baumannii* MDR

A pesar de grandes esfuerzos, la adquisición nosocomial *A. baumannii* MDR, sigue siendo un problema debido a la gran capacidad que tiene el microorganismo para diseminarse y colonizar a los reservorios humanos y ambientales. Por ejemplo, el aumento en la presencia de *A. baumannii* MDR en las heridas crónicas (muñones, úlceras por decúbito, etc.) es particularmente problemático ya que son puertas de entrada para *Acinetobacter* en las unidades de cuidado crítico. En brotes en la UTI, las cepas epidémicas de *A.*

baumannii MDR, se han aislado de las muestras de piel de los pacientes y muestras rectales. Estos sitios de colonización en el humano, son susceptibles a las estrategias de erradicación, durante el control de un brote.⁸ Aun no es claro, cual sitio del cuerpo debe ser cultivado para detectar la colonización con mayor sensibilidad. A este respecto, la estrategia de vigilancia de *A. baumannii* más común, consiste en el hisopado de varios sitios anatómicos (ej. frente, cavidad nasal, faringe, mucosa bucal, heridas, axila e ingle), con sensibilidades del 13.5-52.2% con hisopado de un solo sitio, y del 55-77.8% para múltiples sitios.^{8,20} Lee y cols.,²¹ evaluaron los costos de implementar un muestreo rutinario para *A. baumannii* en la admisión a la UTI y el aislar a estos pacientes positivos. Determinaron que cuando la prevalencia de colonización es $\leq 1\%$ la probabilidad de infección $\leq 30\%$, $R \leq 0.25$, y la eficacia del aislamiento de contacto $\leq 25\%$, el hisopado no es una medida que tenga costo-beneficio. El tracto digestivo se ha implicado sólo raramente, como sitio mayor de colonización por *Acinetobacter*, y si este es documentado durante un brote, puede incluirse la descolonización selectiva del tubo digestivo con polimixina B o aminoglucósidos vía oral²².

Los estudios de transporte de manos de las especies de *Acinetobacter*, muestran que es un fenómeno transitorio en climas templados, así también, en su transmisión intrahospitalaria. *A. baumannii* tiene mayor propensión a ser transmitido por los trabajadores de la salud que otras bacterias multidrogo resistentes.²³ La colonización de las manos contribuye significativamente a la transmisión de *Acinetobacter* y puede ser controlada por un lavado apropiado de manos, uso de guantes, y uso de antisépticos o jabones con base de alcohol. El cumplimiento de estas medidas siempre ha sido un problema

persistente, por lo cual, son necesarias las instrucciones constantes y su reforzamiento.

La capacidad de las especies de *Acinetobacter* para sobrevivir por largos periodos en la mayoría de las superficies del ambiente, sugiere que todas las entidades animadas e inanimadas deben ser consideradas reservorios. La contaminación del ambiente podría estar facilitada por gotas propagadas a través de los circuitos respiratorios abiertos de los ventiladores. Los objetos implicados como reservorios incluyen: equipo de ventilación, tubos de ventilación, humidificadores, equipo de succión, colchones, almohadas, barandillas de las camas, cortinas, las bolsas-válvula-mascarilla, equipo portátil de radiología, catéteres intravenosos, etc. Además, el desarrollo del biofilm permite que el *A. baumannii* MDR sobrevivan cerca de 1 a 5 meses en el ambiente. La limitación de estos reservorios a través de enfatizar los procedimientos de limpieza, con soluciones de hipoclorito, por ejemplo, es un factor importante en el control de los brotes de *A. baumannii* MDR.^{4, 24, 25}

La verificación constante de la clonalidad involucrada en los brotes hospitalarios, vincula directamente su propagación, con el incumplimiento en las prácticas de control de infecciones. El encontrar cepas genotípicamente distintas (que usualmente no tiene una fuente común) puede hacer más probable que el uso de antibióticos sea el responsable de la diseminación de la cepa multidrogo resistente. A la inversa, si las cepas son genotípicamente idénticas o cercanamente relacionadas, es más probable que tengan una fuente común de transmisión (el ambiente o pacientes colonizados).²⁶

2.4 Manejo de los brotes nosocomiales por *A. baumannii* MDR

El manejo de los brotes de *A. baumannii* es difícil debido a las capacidades ya mencionadas del germen para adquirir multidrogo resistencia y su facilidad para la diseminación epidémica dentro de los hospitales; y por otra parte, su erradicación exitosa del ambiente puede requerir múltiples intervenciones y medidas de organización tal como el aislamiento de los pacientes y cierre temporal de las unidades de terapia intensiva.⁷ Consales y cols.,²⁴ describen el control de un brote dentro de una UTI en Italia, el cual separaron en 5 fases: en la fase 1 se realizó la identificación del caso índice y reforzamiento de las medidas de control de la infección, que incluyeron muestreos de los pacientes y del ambiente; en la fase 2 se identificaron a todos los pacientes caso y se egresaron a los negativos para *A. baumannii* MDR de la unidad afectada (cohortización); en la fase 3 se llevó a cabo el egreso progresivo de pacientes afectados por *A. baumannii* MDR, después de 3 muestras consecutivas negativas; en la fase 4 se aisló al último paciente infectado por *A. baumannii* MDR; y por último en la fase 5 se estableció un periodo de vigilancia, reforzamiento de las precauciones de contacto y limpieza del ambiente, administración de antibióticos y búsqueda o rastreo de pacientes y del ambiente.

En un brote hospitalario en 1991 en Nueva York, Go y cols.,²⁷ describieron un brote ocurrido su unidad de terapia intensiva quirúrgica. La mayoría de los aislamientos (>50%) se recuperaron del tracto respiratorio y se demostró una relación clonal. Se implementaron medidas intensivas de control de infecciones, incluyendo desde la limpieza de todos los objetos y materiales

de la unidad, re-pintar la unidad, instrucciones sobre la técnica apropiada de lavado de manos y cambio de guantes para todos los miembros de la unidad, se cohortizaron a todos los pacientes colonizados e infectados, y se instauraron programas de educación en control de infecciones, dirigidos a todo el personal quienes tuvieron cultivos positivos de las manos. Estas acciones, junto con la restricción en el uso de imipenem, administración de ampicilina/sulbactam para pacientes determinados, erradicaron el *A. baumannii* de este hospital por >5 años.

Todas estas estrategias convencionales han demostrado probada efectividad a través de múltiples experiencias de brotes nosocomiales. Actualmente se mencionan otras estrategias innovadoras, tal como descontaminación selectiva del tracto digestivo²⁸, descolonizar la piel de los pacientes, ciclar antibióticos, desescalamiento de antibióticos, terapias antibióticas más cortas, uso de probióticos, etc. las cuales se deben investigar más, en términos de costo-efectividad. Borer y cols.²⁹, estudiaron el impacto del baño de cuerpo entero con gluconato de clorhexidina al 4% en los pacientes en los que se determinaba colonización por *A. baumannii* MDR; 80% de los pacientes fueron descolonizados. Durante esta intervención, la prevalencia de bacteriemia por *A. baumannii* MDR disminuyó de 4.6 a 0.6 por 100 pacientes ($p \leq 0.001$; OR 7.6) y la incidencia disminuyó de 7.8 a 1.25 (85% de reducción). Concluyeron que la desinfección del cuerpo entero con gluconato de clorhexidina al 4% reduce significativamente la colonización de la piel, y esta medida debe de acompañarse de un monitoreo del desarrollo de resistencia a la clorhexidina y la frecuencia de reacciones alérgicas.

El lavado de manos con agua y jabón o preferentemente la descontaminación con desinfectantes con base de alcohol, deben de ser considerados la piedra angular de los esfuerzos en el control de infecciones.^{1,30}

Aparte del reforzamiento en las medidas del control de la infección, es de suma importancia en el control de brotes por *A. baumannii* MDR, la terapia antibiótica apropiada asociada a una política de restricción de antibióticos para limitar la presión antimicrobiana selectiva.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A partir de febrero del 2011, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) -un hospital de tercer nivel, de referencia nacional, con 150 camas censables, 18 camas en la UTI, 8 camas censadas en la terapia intensiva de urgencias-, se presentó un brote nosocomial por *A. baumannii* MDR. El brote ocurrió en forma primaria en el área de terapia intensiva de urgencias, y posteriormente se fueron identificando casos en la terapia intensiva médico-quirúrgica y en las áreas de hospitalización. Durante el brote se establecieron diversas medidas de control, sin embargo, no se conocían con certeza, *¿cuáles eran los factores, a los cuáles estaban expuestos los casos, que permitieron la adquisición de A. baumannii* MDR?

4. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones nosocomiales constituyen un desafío mayor para la seguridad del paciente. En los Estados Unidos, se estimó que en el 2002, ocurrieron un total de 1.7 millones de infecciones nosocomiales (4.5 por 100 admisiones), y cerca de 99,000 muertes resultaron asociadas con infecciones adquiridas en el hospital, haciendo de las infecciones nosocomiales la sexta causa de muerte en los Estados Unidos. En Europa se han reportado datos similares.³¹ Así también, el costo estimado en la atención de las infecciones nosocomiales es elevado y consume un porcentaje considerable del presupuesto en salud, en todos los países. La mayoría de las infecciones nosocomiales son prevenibles y es de utilidad para ello conocer los factores de riesgo asociados a éstas.

Como medida de control del brote nosocomial ocurrido en el INCMNSZ, requerimos conocer los factores de riesgo que condicionaron que algunos pacientes desarrollaron infección y/o colonización por *A. baumannii* MDR, a diferencia del resto de la población hospitalaria con la que se encontraban internados, en la fecha de ocurrencia del brote. Diseñamos un estudio de casos y controles para conocer los factores de riesgo que pudieran haber condicionado la infección/colonización por *A. baumannii* MDR. El diseño de casos y controles es un método eficiente para explorar esta relación, para investigar una enfermedad con relativamente pocos enfermos, y es especialmente útil para investigar un brote.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general.

Identificar los factores de riesgo para infección y/o colonización por *A. baumannii* MDR, durante la presentación del brote nosocomial, ocurrido en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

5.2 Objetivos específicos.

- Describir la distribución temporal de los pacientes con aislamientos de *A. baumannii* MDR y *A. baumannii* no MDR, en los últimos tres años en el INCMNSZ.
- Describir la presentación del brote nosocomial por *A. baumannii* MDR en el INCMNSZ.
- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes que adquirieron *A. baumannii* MDR, dentro del brote nosocomial en el INCMNSZ.
- Describir los patrones de susceptibilidad a antibióticos que se observaron en los aislamientos definidos como *A. baumannii* MDR durante el brote nosocomial en el INCMNSZ.
- Comparar las características de los pacientes infectados/colonizados por *A. baumannii* MDR, con las de los pacientes que no adquirieron la infección/colonización por *A. baumannii* MDR, dentro del brote nosocomial en el INCMNSZ.

6. MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Para determinar los probables factores de riesgo, se realizó un estudio de casos y controles pareado, tomado como los primeros a pacientes infectados/colonizados por *A. baumannii* MDR, y como controles a pacientes internados en terapia intensiva de urgencias, terapia intensiva y áreas de hospitalización, del 1° de febrero al 15 de junio del 2011.

6.2 Población

- *Casos*

Los casos fueron definidos como pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”, hospitalizados dentro de las áreas de la unidad de terapia intensiva de urgencias, la terapia intensiva o áreas de hospitalización, y con algún aislamiento de *A. baumannii* MDR, a partir de las muestras clínicas enviadas al Laboratorio de Microbiología del Instituto, entre el 1 de febrero del 2011 al 15 de junio del 2011. Se estableció la inclusión hasta esta fecha (15 de junio del 2011), con la finalidad de poder realizar este estudio de factores de riesgo. En esta fecha, aunque no habían dejado de presentarse los casos reportados, su aparición si se hizo esporádica.

- *Controles*

Los controles fueron pacientes sin infección por *A. baumannii* MDR, que se encontrasen hospitalizados, por cualquier motivo, en la misma área de internamiento, al momento de la identificación del caso de infección o

colonización; es decir se hizo el pareamiento con los casos por fecha y área de internamiento.

Se obtuvieron 3 controles por cada caso seleccionados a partir de los pacientes hospitalizados en el instituto entre el 1 de febrero de 2011 y el 15 de junio de 2011, empleando un listado de números aleatorios generados en la página web www.random.org y pareados de acuerdo con la fecha del cultivo positivo para *A. baumannii* MDR en los casos (se admitieron controles hospitalizados en los dos días previos al aislamiento) y el área de hospitalización.

6.3 Criterios de inclusión y no inclusión

Criterios de inclusión:

Casos: Paciente con un aislamiento microbiológico de *A. baumannii* MDR del 1º de febrero del 2011 al 15 de junio del 2011.

Controles: Paciente hospitalizado en la misma área y el mismo día (+/- 48 hrs) de la identificación de los casos.

Criterios de no inclusión:

Paciente con aislamiento de *A. baumannii* MDR, previamente documentado en otro hospital.

No contar con datos para el análisis de las variables, disponibles en el expediente clínico.

6.4 Variables.

Se recolectaron los datos del expediente clínico. Se obtuvieron los datos demográficos, diagnóstico de ingreso que llevó a la hospitalización actual, y área de hospitalización al momento de la inclusión.

Se midió el tiempo de exposición, como el tiempo entre el ingreso a la hospitalización, el diagnóstico de infección en los casos, y el tiempo entre el ingreso y la inclusión, en los controles.

Se consideró la exposición a las variables, antes de la infección para los casos y de la fecha de inclusión para los controles. Se determinó el ingreso al área de hospitalización de urgencias o terapia intensiva en algún momento de la hospitalización actual (independientemente del sitio de inclusión), y si hubo ingreso a estas áreas, se determinó el tiempo de permanencia en ellas. Además se recabaron los antecedentes de hospitalización previa (6 meses), o de cirugía previa (30 días antes); colonización/infección documentada previamente (6 meses) por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y/o *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (EVR). De la hospitalización actual se registró el uso de ventilación mecánica invasiva, catéter venoso central, sonda vesical y nutrición parenteral. Se registraron los antibióticos empleados por al menos 72 hrs, dentro de los 30 días previos a la fecha de inclusión, en específico: carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de 3^a y 4^a generación, vancomicina, aminoglucósidos y quinolonas. Se determinaron los índices de comorbilidades de Charlson, valoración pronóstica e índice de severidad de la enfermedad por la puntuación del APACHE II al ingreso a la hospitalización. De los antecedentes médicos se

registró infección por VIH, o alguna otra inmunosupresión (definida como una historia de: tratamiento con esteroides al menos por 15 días, tratamiento con fármacos inmunosupresores, trasplante de órgano sólido, trasplante de médula ósea, neoplasia, radioterapia o quimioterapia durante los 6 meses previos a la admisión, o alguna inmunodeficiencia primaria).

6.5 Definiciones

Para hacer el diagnóstico de infecciones nosocomiales se utilizaron las definiciones de la Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales³²:

- *Brote epidemiológico de infección nosocomial*, a la ocurrencia de dos o más casos de infección adquirida por el paciente en la unidad hospitalaria, representando una incidencia mayor de la esperada y en los que existe asociación epidemiológica.
- *Caso de infección nosocomial*, a la condición localizada o generalizada resultante de la reacción adversa a la presencia de un agente infeccioso o su toxina, que no estaba presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso del paciente al hospital y que puede manifestarse incluso después de su egreso.
- *Definiciones de las infecciones nosocomiales:*
Neumonía, 4 criterios de los siguientes: Fiebre, hipotermia o distermia, tos, esputo purulento o drenaje purulento a través de cánula endotraqueal que al examen microscópico en seco débil muestra <10 células epiteliales y > 20 leucocitos por campo, signos clínicos de infección de vías aéreas inferiores, radiografía de tórax compatible con neumonía (la presencia de

alguno de los dos últimos, es suficiente para el diagnóstico), e identificación de microorganismo patógeno en hemocultivo, en secreción endotraqueal (obtenida por cepillado bronquial, aspirado transtraqueal o biopsia) o en esputo.

Infección de vías urinarias, síntomas más un aislamiento en una muestra de urocultivo con más de 50,000 UFC/ml; y si es asintomática, con un aislamiento mayor de 50,000 UFC/ml en 2 muestras de urocultivo.

Infección de órganos y espacio, si existe secreción purulenta del drenaje colocado por contraabertura en el órgano o espacio, presencia de absceso o cualquier evidencia de infección observada durante los procedimientos diagnósticos o quirúrgicos, cultivo positivo de la secreción o del tejido involucrado y diagnóstico de infección por el cirujano o administración de antibióticos.

Bacteriemia, el diagnóstico se establece en un paciente con fiebre, hipotermia o distermia con hemocultivo positivo. Este diagnóstico también puede darse aún en pacientes con menos de 48 horas de estancia hospitalaria si se les realizan procedimientos de diagnósticos invasivos o reciben terapia intravascular.

- *Colonización*: significa la presencia de microorganismos en la piel, ó en las membranas mucosas, en heridas abiertas, ó en excreciones ó secreciones, pero que no son causantes de signos clínicos ó síntomas.³³
- El germen *A. baumannii* MDR, fue definido por la resistencia a más de 3 antibióticos, con diferentes mecanismos de acción, de los siguientes grupos: betalactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, cefalosporinas y carbapenémicos; y para su inclusión en este estudio, fue indispensable que

mostrasen resistencia a carbapenémicos. La identificación y susceptibilidad antimicrobiana fueron determinadas mediante el método automatizado VITEK 2 (bioMérieux, In., Hazelwood, MO, USA), la susceptibilidad fue confirmada por el método de microdilución.

6.6 Análisis estadístico

Todos los datos fueron almacenados en una base de datos construida para tal fin en Excel®. Se hizo un análisis descriptivo de todos los pacientes incluidos en el estudio, presentando los datos cuantitativos como mediana e intervalo intercuartilar, y los datos cualitativos como frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables continuas: escala de Charlson, escala de APACHE II y días de hospitalización totales, se convirtieron a variables cualitativas, utilizando como punto de corte, el P₅₀ (percentil 50) entre ambas poblaciones.

Debido al diseño del estudio (casos y controles pareado) se realizaron pruebas estadísticas univariadas utilizando regresión logística binaria condicionada. Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo. Se calcularon el valor de p y la razón de momios (RM), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Para establecer el valor predictivo e independiente, de las variables que mostraron asociación significativa ($p \leq 0.05$) en el análisis univariado, se utilizó el modelo de regresión de Cox, en un análisis multivariado³⁴.

Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS 16®.

7. RESULTADOS

7.1 Descripción del brote.

Durante el mes de febrero del 2011, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ); se alertó sobre el incremento en la incidencia de aislamientos de *A. baumannii* MDR, declarándose la existencia de un brote nosocomial ocasionado por este germen.

Haciendo una revisión de los reportes microbiológicos desde enero del 2010 en el INCMNSZ, el promedio de aislamientos de *A. baumannii* MDR en el INCMNSZ, era de 0 a 1 caso mensual; sin embargo, en febrero del 2011 se observó la aparición de un caso con *A. baumannii* MDR, y la aparición subsecuente en el mes de marzo de 3 casos más, llegando a su punto máximo en abril, con la aparición de hasta 9 casos (**figura 1**). En el mes de marzo se detectó el brote nosocomial y se iniciaron las medidas de control; con lo cual se logró el descenso en el número de casos nuevos reportados en mayo y junio.

El brote ocurrió en forma primaria en el área de terapia intensiva de urgencias, y posteriormente se fueron identificando casos en la terapia intensiva médico-quirúrgica y en las áreas de hospitalización.

El *A. baumannii* MDR, fue aislado de varias muestras clínicas (aspirados endotraqueales, urocultivos, hemocultivos, biopsias) de 20 pacientes detectados al 15 de junio del 2011.

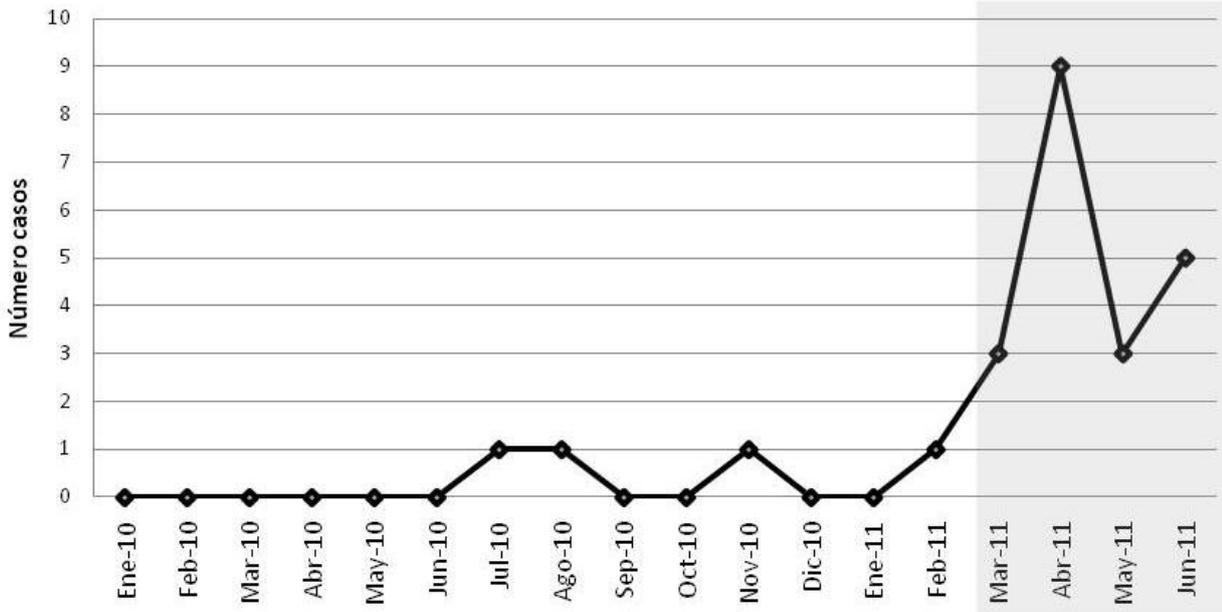


Figura 1. Curva epidémica. Presentación de casos de *A. baumannii* MDR, en el INCMNSZ de enero del 2010 al 15 de junio del 2011. A partir de marzo del 2011, se observa un aumento marcado del número de aislamientos, declarándose un brote nosocomial.

7.2 Características de los pacientes del brote.

De los 20 casos identificados de colonización/infección por *A. baumannii* MDR, 8 casos (40%) se identificaron en el área de terapia intensiva de urgencias, 7 casos en la UTI (35%) y en 5 dentro de los sectores de hospitalización (25%).

Los diagnósticos, en cuanto al tipo de infección ocasionada por *A. baumannii* MDR, fueron los siguientes: se identificó que en 3 pacientes (15%) sólo se cumplía con el diagnóstico epidemiológico de colonización, con aislamientos de *A. baumannii* MDR en aspirados endotraqueales; del resto, el principal diagnóstico fue de neumonía en 10 casos (50%), bacteriemia en 4 casos (20%), sepsis abdominal en 2 (10%), e infección de vías urinarias en 1 paciente (5%). Lo anterior corresponde con los sitios o tipo de muestras, de las cuales

se aisló el *A. baumannii* MDR. En algunos pacientes, el *Acinetobacter* fue aislado en más de un sitio. En la mayoría de los pacientes se recuperó el *A. baumannii* MDR de aspirados endotraqueales: 16 pacientes (80% del total de los casos); hubo 5 aislamientos en sangre (25%) y 4 aislamientos en orina, abscesos o biopsias (20%) (**tabla 1**).

En cuanto los desenlaces hospitalarios al momento del análisis, el 45% de los pacientes con *A. baumannii* MDR fallecieron, del resto de los pacientes: un 30% fueron egresados, y 25% de éstos permanecían hospitalizados (**tabla 1**).

Tabla 1. Características de los casos con <i>A. baumannii</i> MDR.								
Tipo de infección	n (%)	Sitio de aislamiento				Desenlaces - n(%)		
		AET	HC	Bx	UC	Muerte	Egreso	Hosp
Neumonía	10 (50)	10			1	4	4	2
Bacteriemia	4 (20)	2	4			3		1
Sepsis abdominal	2 (10)	1	1	2				2
Infección de vías urinarias	1 (5)				1		1	
Colonización	3 (15)	3				2	1	
<i>Total</i>		16	5	2	2	9 (45)	6 (30)	5 (25)

Abreviaturas: (AET) Aspirado endotraqueal, (HC) hemocultivos, (Bx) biopsia o absceso, (UC) urocultivo, (Hosp) Hospitalizados.

7.3 Patrón de susceptibilidad de los aislamientos.

En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes aislados, el fenotipo era similar, mostrando varios patrones de sensibilidad, todos cumpliendo la definición de multidrogo resistencia, y siendo el 100% de los aislamientos, resistentes a carbapenémicos y con susceptibilidad variable a aminoglucósidos y tigeciclina (VITEK 2) (**tabla 2**). Todos los aislamientos en

este periodo coincidieron en la resistencia a también a ceftazidima, piperacilina/tazobactam, quinolonas y trimetoprim/sulfametoxazol, y cabe destacar la susceptibilidad a veces presente a aminoglucósidos. Este patrón de susceptibilidad (resistencia a carbapenémicos y sensibilidad a aminoglucósidos) también se ha observado en algunas cepas con resistencia carbapenémicos, correspondientes a complejos clonales, constituidos por un genotipo central predominante y algunas variantes, ya reconocidos internacionalmente, principalmente en Europa (tabla 2).

Tabla 2. Patrón de susceptibilidad de los aislamientos.

Patrón	No. de resistencias	PTZ	CAZ	AMP/S	IMI	GENTA	AK	OFLOX	CIP	TETRA	TMP/S	TIGE
1	5	R	R	-	R	S	S	-	R	-	R	S
2	5	R	R	-	R	S	S	-	R	-	R	I
3	5	R	R	-	R	S	S	-	R	-	R	R
4	5	R	R	-	R	I	S	-	R	-	R	I
5	7	R	R	-	R	R	R	-	R	-	R	I
6	5	R	R	-	R	S	I	-	R	-	R	I
7	8	R	R	-	R	R	R	-	R	-	R	R

Cepas resistentes a carbapenémicos, correspondientes a las clonas internacionalmente reconocidas CC2 y ST15. Patrón de susceptibilidad de cepas colectadas de 1987 a 2005, principalmente en Europa.*

País y año del aislamiento	No. de resistencias	PTZ	CAZ	AMP/S	IMI	GENTA	AK	OFLOX	CIPRO	TETRA	TMP/S	TIGE
Amsterdam 2001	8	R	R	S	R	R	S	R	-	R	R	-
Barcelona 1997	8	R	R	R	R	R	S	R	-	R	R	-
Singapur 1997	7	R	R	R	R	S	S	R	-	R	R	-
Sidney 1999	8	R	R	R	R	R	S	R	-	R	R	-
Barcelona 1998	8	R	R	R	R	R	R	R	-	R	R	-
Madrid 1997	9	R	R	R	R	R	R	R	-	R	R	-
Rep. Checa 2001	6	R	S	S	R	R	R	R	-	R	S	-
Países bajos 2004	9	R	R	R	R	R	R	R	-	R	R	-
Praga 2000	5	R	R	S	R	S	S	R	-	R	S	-

* Referencia: Diancourt L y cols. *The population structure of Acinetobacter baumannii: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool.* PLoS One 2010;5: e10034.

Abreviaturas: PTZ: piperacilina/tazobactam, CAZ: ceftazidima, AMP/S: ampicilina/sulbactam, IMI: imipenem, GENTA: gentamicina, AK: amikacina, OFLOX: ofloxacino, CIP: ciprofloxacino, TETRA: tetraciclina, TMP/S: trimetoprim/sulfametoxazol, TIGE: tigeciclina.

El manejo antimicrobiano que recibieron los pacientes fue de acuerdo a la elección del médico tratante, siendo en la mayoría de los casos, con colistina, tigeciclina, o tratamiento combinado con rifampicina.

7.4 Prevalencia de colonización.

Durante la presentación del brote, se realizó la búsqueda activa de pacientes colonizados en todas las áreas de hospitalización, con la finalidad de intensificar en estos, las medidas de control de la infección; y como parte de la vigilancia. Para esta vigilancia, a todos los pacientes hospitalizados por más 48 hrs, se les tomaron muestras mediante hisopado de axilas e ingles, con un aplicador de nylon estéril, remojado previamente en 2 ml de solución salina 0.9%. Se utilizó un medio de transporte para la recolección inmediata de las muestras del hisopado de la piel, y se solicitó también una muestra de heces, para cuyo transporte se utilizó el medio Cary-Blair. Las muestras fueron procesadas, mediante su siembra en un medio de cultivo modificado, selectivo para *A. baumannii* MDR, agar McConkey adicionado con meropenem 8 mcg/mL. Los estudios de colonización se realizaron en 145 pacientes, de los cuales solo 4 fueron positivos, mostrando una prevalencia puntual de la infección de 2.7 %.

7.5 Datos demográficos y características clínicas al ingreso de casos y controles.

Se eligieron 60 controles, con un pareamiento 3 a 1, de acuerdo con los criterios establecidos de tiempo y lugar. No se analizaron diferencias entre los diagnósticos de ingreso debido a la amplia variedad de categorías para estos y el tamaño de nuestra muestra. No hubo diferencias entre los grupos de casos y controles, en cuanto a género y edad.

La mediana de edad entre los casos fue de 52 años; el 50% de los afectados pertenecían al sexo masculino. Los motivos de hospitalización fueron diversos, médicos y quirúrgicos: la mayoría por neumonía, 9 casos (40%); 3 con sepsis abdominal (15%), 3 con infección de tejidos blandos (15%), 2 más por eventos post quirúrgicos (10%). El resto se especifican en la tabla de características demográficas (**tabla 3**). Por su parte, los controles tenían una mediana de edad de 51 años, siendo el 33.7% hombres, y también con múltiples diagnósticos de ingreso, siendo el principal el de neumonía (15%).

En cuanto a las características clínicas al ingreso, el 25% de los casos presentaban infección por VIH (n=5), contra un 5% de los controles [RM 6.33 (IC 95%, 1.36-29.55) p 0.02]. La descripción de los casos, que tenían infección por VIH, es la siguiente: el 100% ingresó por neumonía, todos se encontraban en una categoría clínica C3, y tenían una cuenta de CD4+ <100 cel/ μ L. En estos pacientes, el aislamiento de *A. baumannii* MDR se hizo de aspirados endotraqueales en 4, diagnosticándose neumonía asociada a ventilador; en el paciente restante se aisló tanto en aspirado endotraqueal como en sangre.

Cualquier otro tipo de inmunosupresión independiente a la infección por VIH, no tuvo diferencias significativas entre ambos grupos (**tabla 3**).

No hubo diferencias entre las comorbilidades de ambas poblaciones, medidas por el índice de Charlson. Con lo referente a la puntuación de APACHE II ≥ 9 , al ingreso a la hospitalización, y que refleja la gravedad de los pacientes, no se alcanzaron diferencias significativas en la comparación, pero esta variable muestra una tendencia hacia ser un factor de riesgo determinante; los resultados fueron del 90% y 66.7%, para casos y controles respectivamente [RM 4.50 (IC 95%, 0.95-21.34) p 0.06]. En cuanto al antecedente de hospitalización previa, éste se encontró en un 65% en los casos y un 40% de los controles, con una tendencia a alcanzar una diferencia significativa [RM 2.79 (IC 95%, 0.97-7.99) p 0.06] (**tabla 3**).

Tabla 3. Datos demográficos y características clínicas al ingreso.

VARIABLE	CASOS (n=20)	CONTROLES (n=60)	p*	RM (IC 95%)
Edad – mediana años (RIQ)	52 (70)	51 (73)	0.99	1 (0.97-1.03)
Sexo masculino – frecuencia (%)	10 (50)	27 (33.7)	0.70	0.82(0.30-2.25)
Diagnóstico ingreso – frecuencia (%)				
<i>Neumonía</i>	8 (40)	9(15)	-	-
<i>Sepsis abdominal</i>	3(15)	7(11)	-	-
<i>Infección de tejidos blandos</i>	3(15)	3(5)	-	-
<i>POP cirugía abdominal</i>	2(10)	4(6)	-	-
<i>Neoplasia hematológica</i>	1(5)	3(5)	-	-
<i>Otras patologías GI</i>	1(5)	3(5)	-	-
<i>EVC hemorrágico</i>	1(5)	1(1)	-	-
<i>Patología no-quirúrgica SNC</i>	1(5)	1(1)	-	-
<i>Neuroinfección</i>	0	6(10)	-	-
<i>Infección de vía aérea superior</i>	0	3(5)	-	-
<i>Fiebre en estudio</i>	0	2(3)	-	-
<i>Neoplasias</i>	0	7(11)	-	-
<i>Patología de vías urinarias</i>	0	3(5)	-	-
<i>POP cirugía cardiovascular</i>	0	2(3)	-	-
Infección por VIH (%)	5 (25)	3 (5)	0.02	6.33 (1.36-29.55)
Inmunosupresión (%)	15 (75)	41 (68)	0.57	1.39 (0.44-4.39)
Escala de Charlson ≥ 2 (%)	11 (55)	27 (45)	0.44	1.49 (0.54-4.13)
APACHE II ≥ 9 (%)	18 (90)	40 (66.7)	0.06	4.50 (0.95-21.34)
Hospitalización previa (%)	13 (65)	24 (40)	0.06	2.79 (0.97-7.99)
<i>Abreviaturas: (RIQ) Rango intercuartil, (POP) Post operado, (GI) gastrointestinal, (SNC) sistema nervioso central, (RM) razón de momios u "odds ratio", (VIH) Virus de inmunodeficiencia humana, (APACHE) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation * por el método de regresión logística condicionada.</i>				

7.6 Factores de riesgo para la infección por *A. baumannii* MDR.

Análisis univariado

En el análisis univariado encontramos que los factores de riesgo, estadísticamente significativos, para que los pacientes presentaran la infección y/o colonización por *A. baumannii* MDR, dentro de la situación de endemividad del brote en nuestro hospital fueron, dentro de las características clínicas al ingreso, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (**tabla 3**), y dentro de las exposiciones durante la hospitalización se encontraron: el uso previo de ventilación mecánica invasiva, la estancia hospitalaria total en días y como variable continua, una estancia mayor a 7 días, un mayor tiempo de estancia en la terapia intensiva de urgencias para los pacientes que ingresaron a este servicio (**tabla 4**), y por último, el uso de antibióticos (carbapenémicos, piperacilina/tazobactam, glicopéptidos y quinolonas) (**tabla 5**).

Con respecto a la comparación de variables de riesgo en los casos y en los controles, 90%(18 casos), habían estado expuestos a ventilación mecánica invasiva, comparado con 55% de los controles [RM 7.36 (IC 95%, 1.57-34.59), p 0.01]. La presencia de catéter venoso central y sonda Foley no alcanzaron significancia en el análisis estadístico entre ambos grupos; así como el resto de los factores evaluados: cirugía, nutrición parenteral total, colonización por SARM y/o EVR.

Con lo referente al tiempo de exposición, se encontró que los casos tenían una mediana de hospitalización en días de 19.5 (RIQ 137) vs. 7 días para los controles (RIQ 76), con una asociación creciente por cada día de estancia hospitalaria [RM 1.03 (IC 95%, 1-1.05) p 0.05], así como el permanecer

hospitalizado por ≥ 7 días (90% de los casos y 46.7% de los controles) constituyó un factor de riesgo significativo [RM 10.29 (IC 95%, 2.19-48.29) $p < 0.01$]. La hospitalización previa en la terapia intensiva de urgencias, mostró una tendencia a tener diferencia significativa entre ambos grupos [RM 2.85 (IC 95%, 0.97-8.43) $p = 0.06$], y el tiempo de permanencia en esta unidad, entre los pacientes que tuvieron este antecedente, sí alcanzó una diferencia entre ambos grupos, siendo de 7.5 días (RIQ 36) en los casos y 4 días (RIQ 26) en los controles [RM 1.34 (IC 95%, 1.06-1.71) $p = 0.02$] (**tabla 3**). Estos datos no alcanzaron significancia en cuanto a la estancia previa en la terapia intensiva médico-quirúrgica, probablemente en relación a que dada a la mecánica propia de la institución, sea mayor el número de ingresos por cama a la terapia intensiva de urgencias.

Tabla 4. Factores de riesgo para infección/colonización por *Acinetobacter baumannii* multidrogo resistente. Análisis univariado.

VARIABLE	CASOS (n=20)	CONTROLES (n=60)	p*	RM (IC 95%)
Ventilación mecánica invasiva (%)	18 (90)	33 (55)	0.01	7.36 (1.57-34.59)
Catéter venoso central (%)	20 (100)	49 (81)	1.00	-
Sonda foley (%)	20 (100)	45 (75)	1.00	-
NPT (%)	3 (15)	8 (13)	0.85	1.15 (0.27-4.82)
Colonización SAMR/EVR (%)	5 (25)	10 (16)	0.41	1.67 (0.49-5.64)
Cirugía (%)	9 (45)	19(31)	0.28	1.77 (0.63-4.97)
Días de hospitalización a la inclusión – mediana (RIQ)	19.5 (137)	7 (76)	0.05	1.03 (1-1.05)
Hospitalización ≥ 7 días (%)	18 (90)	28 (46.7)	<0.01	10.29 (2.19-48.29)
Estancia previa en:				
URG (%)	14 (70)	27 (45)	0.06	2.85 (0.97-8.43)
UTI (%)	9 (45)	24 (40)	0.69	1.23 (0.44-3.41)
Tiempo de exposición:				
URG: días de estancia – mediana (RIQ)	7.5 (36)	4 (26)	0.02	1.34 (1.06-1.71)
UTI: días de estancia – mediana (RIQ)	23 (41)	13 (93)	0.60	1.02 (0.95-1.10)
<i>Abreviaturas: (RIQ) Rango intercuartil, (NPT) nutrición parenteral total, (URG) Terapia intensiva de urgencias, (UTI) Unidad de terapia intensiva, (RM) razón de momios u "odds ratio". * por el método de regresión logística condicionada.</i>				

Haciendo una mención aparte de la exposición a antibióticos, se analizó la exposición a los diferentes grupos de antibióticos, implicados principalmente en el desarrollo de las infecciones por *A. baumannii* MDR. El análisis univariado mostró claramente una diferencia significativa entre ambos grupos, con respecto a al uso previo de algunos antibióticos, habiendo en el grupo de casos, un mayor uso previo de carbapenémicos (85% vs. 41%) [RM 7.93 (IC 95%, 2.10-30.01) p <0.01], piperacilina/tazobactam (85% vs. 48%) [RM 6.06 (IC 95%, 1.61-22.85) p <0.01], glicopéptidos –vancomicina- (90% vs 61%) [RM 5.60 (IC 95%, 1.19-26.38) p 0.03], y quinolonas (45% vs.15%) [RM 4.64 (IC 95%, 1.50-14.36) p <0.01]. El análisis no mostró diferencias sobre el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y aminoglucósidos entre ambos grupos (**tabla 5**).

Tabla 5. Exposición previa a antibióticos. Análisis univariado.

VARIABLE	CASOS (n=20)	CONTROLES (n=60)	p	RM (IC 95%)
Antibióticos – frecuencia (%)				
<i>Carbapenémicos</i>	17 (85)	25 (41)	<0.01	7.93 (2.10-30.01)
<i>Piperacilina/tazobactam</i>	17 (85)	29 (48)	<0.01	6.06 (1.61-22.85)
<i>Glicopéptidos</i>	18 (90)	37 (61)	0.03	5.60 (1.19-26.38)
<i>Quinolonas</i>	9 (45)	9 (15)	<0.01	4.64 (1.50-14.36)
<i>Cefalosporinas de 3° generación</i>	9 (45)	18 (30)	0.22	1.91 (0.68-5.40)
<i>Aminoglucósidos</i>	5 (25)	8 (13)	0.23	2.17 (0.62-7.61)

Análisis multivariado

En el análisis multivariado de los factores de riesgo, con una asociación previa en el análisis univariado, con un valor de $p < 0.05$, el uso previo de carbapenémicos, destacó en forma independiente, como un factor de riesgo implicado en la adquisición de *A. baumannii* MDR [RM 9.69 (IC 95%, 1.10-84.9) $p < 0.04$], durante la aparición del brote en nuestro hospital (**tabla 5**).

Tabla 5. Análisis multivariado para los factores de riesgo.		
VARIABLES	p	RM (IC 95%)
Ventilación mecánica invasiva	0.74	20.0 (0.74-537.5)
Uso previo de carbapenémicos	0.04	9.69 (1.10-84.9)
Uso previo de piperacilina/tazobactam	0.06	8.36 (0.88-79.0)
Uso previo quinolonas	0.98	0.98 (0.12-7.93)
Uso previo de glicopéptidos	0.37	3.30 (0.23-45.9)
Infección por VIH	0.39	2.30 (0.34-15.4)
Días de hospitalización en total	0.24	0.97 (0.93-1.01)
<i>Se incluyeron para el análisis multivariado, las variables con $p < 0.05$.</i>		

8. DISCUSIÓN

Este brote nosocomial tuvo gran relevancia y repercusión en nuestra institución, representando tanto un reto terapéutico como en el control de la propagación de la infección. Este problema nos condujo a reforzar las estrategias en el control de infecciones, implementar nuevas y diseñar este estudio epidemiológico, que nos indicara con mayor certeza las condiciones propias de nuestro medio que estaban favoreciendo la adquisición de *A. baumannii* MDR, entre algunos de los pacientes.

De acuerdo a la literatura médica existen factores de riesgo relacionados a estos brotes ya identificados, y que varían en relevancia, de un brote a otro de los documentados en diversas áreas geográficas, sin embargo, con la finalidad de establecer medidas eficientes para el control de esta infección nosocomial en nuestro medio, estudiamos los casos en forma comparativa y obtuvimos resultados relevantes para nuestra tarea.

Encontramos los factores de riesgo para adquirir infección/colonización por *A. baumannii* MDR durante el brote en nuestro medio fue la infección por VIH, como característica propia del paciente al ingreso, y la mayor exposición de los pacientes a ventilación mecánica invasiva, mayor tiempo de estancia en la terapia intensiva de urgencias, días de hospitalización totales, y el uso previo de carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, quinolonas y glicopéptidos. Finalmente el empleo de carbapenémicos, fue un factor de riesgo independiente para la adquisición del *A. baumannii* MDR, lo cual nos orientó a hacer una revisión retrospectiva del consumo de antibióticos carbapenémicos en el año previo a la aparición del brote, notando un incremento paulatino en el

uso de estos en nuestro centro hospitalario. Este hallazgo también se relaciona con la conocida acción de los carbapenémicos sobre la flora nosocomial, que favorece la aparición de resistencia bacteriana en varios microorganismos gram negativos; lo cual nos hace suponer, que el abuso en el consumo de este grupo de antibióticos pudo haber presionado en forma importante la aparición del brote. A su vez, el resto de los factores de riesgo previamente identificados, pueden estar relacionados en forma directa a una mayor exposición a carbapenémicos.

Haciendo una revisión de nuestros hallazgos, comparados con lo previamente descrito sobre la evaluación de factores de riesgo dentro de la ocurrencia de un brote, existen varias observaciones aportadas por los estudios de casos y controles, por ejemplo en el estudio de Yomayusa y cols.³⁵, observaron a un grupo de pacientes durante un brote nosocomial, con infección por *A. baumannii* MDR con diagnósticos de bacteriemia, infección quirúrgica de órgano o espacio y neumonía asociada al ventilador. Sus hallazgos sugieren que la presencia de *A. baumannii* se relaciona con un mayor grado de invasión terapéutica, uso de nutrición parenteral y tiempo de exposición u hospitalización. Los aislamientos durante ese brote estuvieron genéticamente relacionados; y los factores de riesgo que encontraron junto con la relación clonal les sugirieron la existencia de reservorios ambientales. Estos factores son similares a los encontrados en nuestro brote, sin embargo, cabe destacar que la exposición a antibióticos carbapenémicos, más que la exposición terapéutica y tiempo de hospitalización, jugó un papel independiente como factor de riesgo para este brote, y en la literatura se ha relacionado esta presión de los antibióticos, con una propagación policlonal de aislamientos, lo

que podría ser la situación en nuestro caso. En cuanto al tiempo de exposición, nuestros resultados reflejan que existe un riesgo significativo por cada día de estancia intrahospitalaria, aumentando diariamente un 3% el riesgo de presentar infección por *A. baumannii* MDR en las condiciones del brote nosocomial.

Dentro de los antecedentes de los pacientes, la hospitalización previa no alcanza significancia, sin embargo parece ser un factor presente en una gran parte de los pacientes y que habla de la naturaleza de nuestra población afectada, la tendencia a ser pacientes con hospitalizaciones frecuentes, un movimiento endogámico de estos. Si bien la puntuación de APACHE, no tuvo diferencia significativa entre ambos grupos, los resultados del 90% y 66.7%, para casos y controles respectivamente, pueden inferir que la infección afecta a los pacientes más graves al ingreso. La infección por VIH no resultó como un factor de riesgo independiente para infección por *A. baumannii* MDR en el análisis multivariado. Es difícil saber si las condiciones de gravedad de estos pacientes (todos hospitalizados en las unidades de terapia intensiva), o la inmunosupresión profunda ($CD4^+ < 100 \text{ cel}/\mu\text{L}$), condujeron a una mayor exposición a otros factores de riesgo, y fue la interacción de éstos la que favoreció la infección por *A. baumannii* MDR, y no la propia infección por VIH. Se ha descrito en estudios de cohorte³⁶ una incidencia de infecciones nosocomiales por 1000 pacientes/día de 8.16 para pacientes con infección por VIH, contra 3.94 para pacientes VIH negativos ($p < 0.01$). En este estudio de Padoveze y cols.³⁷ los pacientes con VIH también tuvieron más catéteres venosos centrales, más días-catéter y más sondas urinarias. En ese estudio se observa que los pacientes con infección por VIH tienen mayor frecuencia de

infecciones nosocomiales. A través de los resultados que encontramos, podemos identificar que los pacientes con VIH, gravemente enfermos, tuvieron un riesgo aumentado de presentar la infección dentro del brote nosocomial.

Cabe destacar, que el 70% de los casos, tenían motivos de ingreso a la hospitalización de etiología infecciosa: neumonía, sepsis abdominal e infección de tejidos blandos, a diferencia del 30% de los controles, siendo esto solo una observación no comparativa de ambos grupos. En cuanto a los desenlaces, la mortalidad de los pacientes con aislamiento de *A. baumannii* MDR, fue del 45%, aunque no podemos aseverar en base a nuestras observaciones, que la mortalidad fue atribuible al aislamiento en sí mismo o a la gravedad y condiciones subyacentes de los pacientes.

Haciendo una revisión retrospectiva del número de aislamientos de *A. baumannii* en los últimos 2 años en nuestra institución, se observa que los picos de aumento en la incidencia, previamente ocurridos, habían sido a expensas de aislamientos no MDR (**figura 2**), sin que se llegase a presentar un cambio en el número de aislamientos esperados en forma mensual, tanto de no-MDR, como de MDR. Esto cambió a principios del 2011, con la ocurrencia de un brote nosocomial, caracterizado por este incremento marcado en el aislamiento de los microorganismos multidrogo resistentes. Con respecto a este cambio en la frecuencia de aislamientos de *A. baumannii* MDR y no-MDR intrahospitalarios, Dent y cols.¹⁸, hicieron una revisión retrospectiva de todos los aislamientos de *A. baumannii* en su centro hospitalario del 2006 al 2008. Encontraron que un 72% de sus aislamientos fueron multidrogo resistentes. Ellos, al usar el grupo de pacientes con aislamientos no MDR como controles,

encontraron como factores asociados con infección por MDR, a el aislamiento en múltiples sitios de *A. baumannii*, la ventilación mecánica, las comorbilidades y uso previo de antibióticos. En los casos MDR, a diferencia de nuestros hallazgos, los carbapenémicos representaban tan sólo el 13% de los antibióticos prescritos previamente, siendo los β -lactámicos no carbapenémicos los de mayor frecuencia. A este respecto, en otra comparación de aislamientos de *A. baumannii* MDR vs *A. baumannii* susceptible a imipenem, Lee y cols.³⁷, encontraron que la aparición nosocomial, tanto de aislamientos resistentes como multidrogo resistentes, estaba fuertemente relacionadas con la estancia en la unidad de terapia intensiva, y que la infección por aislamientos MDR podría estar favorecida por la presión selectiva del uso previo de imipenem. Los factores de riesgo encontrados para presentar infección por *A. baumannii* MDR fueron: estancia previa en UTI y exposición previa a imipenem, mientras que los factores encontrados para aislamientos sensibles fueron: estancia previa en UTI y exposición a cefalosporinas de tercera generación. El diseño comparativo de ambos estudios, no permite establecer cuál es la causa de que exista mayor tasa de aislamientos con multidrogo resistencia en un periodo determinado, y sólo nos permite inferir que es por un aumento en la prevalencia de los factores de exposición asociados a los aislamientos MDR. En nuestro caso, lo podríamos traducir como mayor exposición a los factores de riesgo encontrados en este periodo, posiblemente mayor exposición a carbapenémicos, aunque también el diseño de nuestro estudio no permite asegurar esta asociación. En cuanto a la exposición previa a antibióticos, Playford y cols.³⁸, en su estudio de casos y controles en una unidad de cuidado crítico, al parear 2:1 por edad, sexo, estancia en el mismo periodo de riesgo y

gravedad APACHE II ± 5 , no encontraron asociación entre la adquisición de *A. baumannii* MDR y el uso previo de carbapenémicos específicamente, sino asociación a un mayor número (>5 clases) de antibióticos de amplio espectro recibidos en el internamiento. En nuestros resultados, mediante el análisis multivariado para controlar factores confusores e interacciones, el uso previo de carbapenémicos si resultó un factor de riesgo con significancia estadística.

De las medidas de control del brote, en la literatura se han descrito varias intervenciones para el mismo y los resultados obtenidos²⁵. Durante la aparición del brote nosocomial en el INCMNSZ, se establecieron algunas medidas de *vigilancia y control de la infección (figura 3)*. La Subdirección de Epidemiología Hospitalaria de la institución realizó una evaluación del cumplimiento de las recomendaciones del lavado de manos, los procedimientos de asepsia y antisepsia, la limpieza y la desinfección terminal de los ventiladores y sistemas, como medidas de control ambiental; así mismo, se intensificó la educación continua con respecto a estas medidas, con todos los involucrados en la atención de los pacientes. Además de la implementación inmediata de precauciones estándar en los pacientes infectados o colonizados, se inició la aplicación de los baños con *gluconato de clorhexidina al 2%* (G70 Antisepsis Chlorexiwipes®, México) en todos los pacientes hospitalizados en las áreas de cuidados críticos, y los pacientes infectados y colonizados fuera de estas. Para este efecto también, se realizó la determinación de la prevalencia puntual de colonización, la cual fue del 2.7% en el hospital, aunque cabe destacar que se habían iniciado previamente los baños de clorhexidina. Asimismo, se enfatizó el hecho de que no se identificaron otros reservorios humanos, ya que los pacientes identificados como positivos en este rastreo, fueron pacientes que

presentaron la infección por *A. baumannii* MDR. En estos, se intensificaron las medidas de control de la infección (aislamiento y baños con clorhexidina al 2%).

Sera importante definir en estudios posteriores las características genéticas de las cepas relacionadas al brote por *A. baumannii* MDR, con el objeto de definir los mecanismos moleculares de resistencia y su origen filogenético con la tipificación de secuencias de multilocus.

La ocurrencia del brote y el reconocimiento del amplio uso de antibióticos carbapenémicos en estos pacientes como un factor de riesgo importante para la infección, dio pie al inicio de la construcción de una política para el desescalamiento de antibióticos en la institución.

9. CONCLUSIONES

En nuestro estudio de este brote, se encontró como factor de riesgo el uso previo de carbapenémicos, el cual confiere un riesgo [RM 9.6 (IC 95% 1.10-84.9) p 0.04] para infección por *A. baumannii* MDR, independiente de otras características, frente a controles seleccionados de la misma unidad y misma fecha de presentación del caso.

Este resultado nos incentiva a modificar la política actual sobre la administración de antibióticos, a través de la implementación de estrategias nuevas y reforzar las ya existentes, con el objetivo primario de reducir el consumo de carbapenémicos, y observar en forma secundaria, una disminución de la resistencia bacteriana y aparición de brotes nosocomiales.

10. ANEXOS

Historia de *A. baumannii* MDR en el INCMNSZ

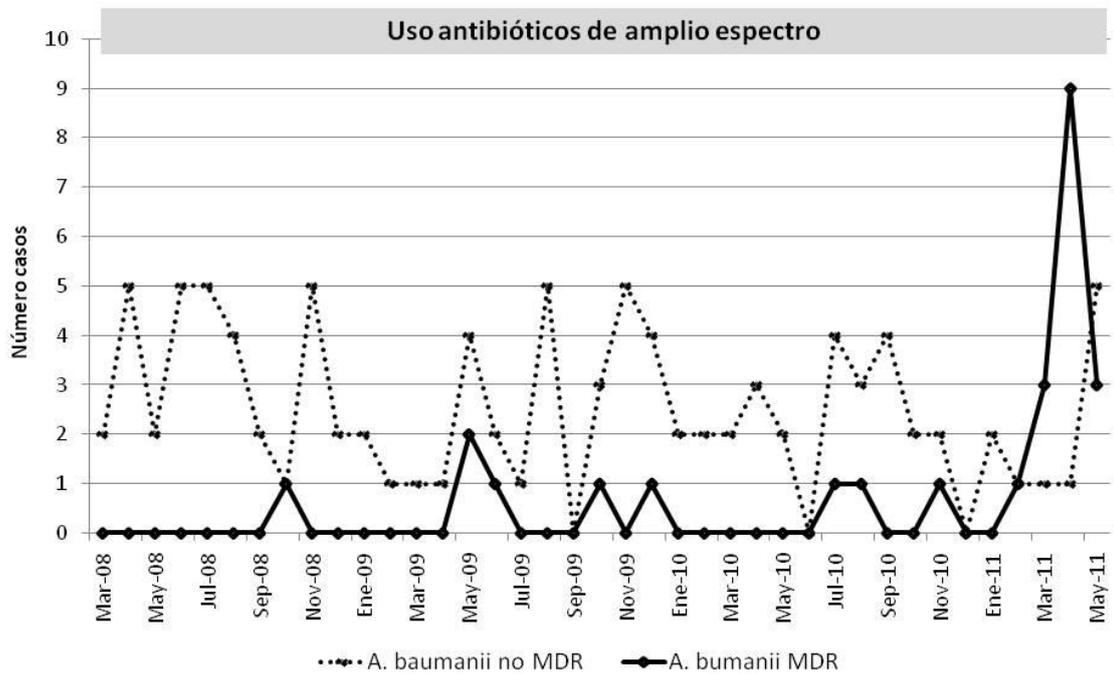


Figura 2. Se muestra el número de aislamientos de *A. baumannii* no MDR y *A. baumannii* MDR, por mes, de marzo del 2008 a mayo del 2011 en el INCMNSZ. A principios del 2011, se ilustra el incremento en los aislamientos MDR, que dio lugar al brote nosocomial, durante el cual se establecieron e intensificaron las medidas de control de infecciones.

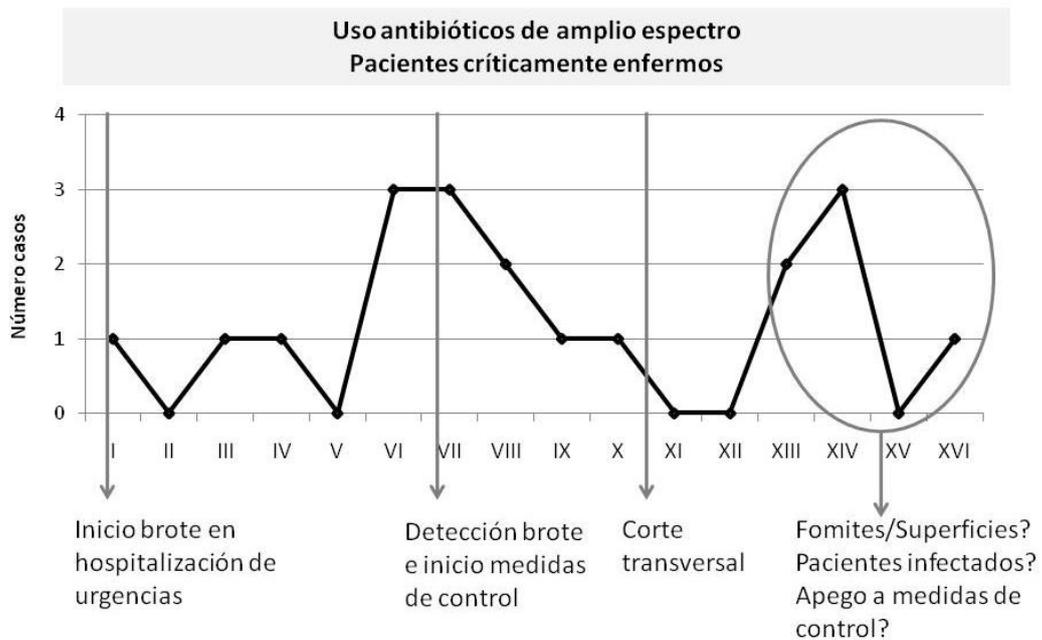


Figura 3. Esquemización del brote nosocomial, por número de semanas del 2011 y con la descripción de las medidas que se fueron implementando secuencialmente: la detección del brote, el reforzamiento de las medidas de control y el momento en el que se determina la prevalencia puntual de colonización por *A. baumannii* MDR. Después de instaurar las medidas iniciales, se observó una disminución de los casos en la semana 10, sin embargo, 3 semanas después hubo un repunte en el número de casos.

11. BIBLIOGRAFÍA

- ¹Falagas 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.
- ²Towner JK. *Acinetobacter: an old friend, but a new enemy.* J Hosp Infect 2009; 73:355-63.
- ³Fournier PE, Richet H. *The Epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities.* Clin Infect Dis 2006; 42:692-9.
- ⁴Muñoz SL, Weinstein RA. *Acinetobacter infection.* N Engl J Med 2008; 358:1271-81.
- ⁵Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. *An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant Acinetobacter baumannii.* Nat Rev Microbiol 2007; 5:939-51.
- ⁶Falagas ME, Koletsis PK, Bliziotis IA. *The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa.* J Med Microbiol 2006; 55:1619-29.
- ⁷Zarrilli R, Giannouli M, Tomasone F, Triassi M, Tsakris A. *Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: the molecular epidemic features of an emerging problem in health care facilities.* J Infect Dev Ctries 2009; 3:335-41.
- ⁸Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii: an universal threat to public health?.* Int J Antimicrob Agents 2008; 32:106-19.
- ⁹Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. *Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant acinetobacter baumannii.* Clin Infect Dis 2003; 36:1268-74.
- ¹⁰Karageorgopoulos DE, Falagas ME. *Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections.* Lancet Infect Dis 2008; 8:751-62.
- ¹¹Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options.* Clin Infect Dis 2008; 46:1254-63.
- ¹²Falagas 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.
- ¹³Weingarten CM, Rybak MJ, Jahns BE, Stevenson JG, Brown WJ, Levine DP. *Evaluation of Acinetobacter baumannii infection and colonization, and antimicrobial treatment patterns in an urban teaching hospital.* Pharmacotherapy 1999; 19:1080-85.

-
- ¹⁴ Abbo A, Navon S, Hammer O, Krichali T, Siegman Y, Carmeli Y. *Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:22-9.
- ¹⁵ Romanelli RM, y cols. *Outbreak of resistant Acinetobacter baumannii- measures and proposal for prevention and control*. *BJID* 2009; 13:341-7.
- ¹⁶ Young LS, Sabel AL, Price CS. *Epidemiologic, clinical and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infection in a surgical intensive care unit*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1247-54.
- ¹⁷ Jung JY. y cols. *Risk factors for multi-drug resistant Acinetobacter baumannii bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit*. *BMC Infect Dis* 2010; 10:228-39.
- ¹⁸ Dent LL, Marshall DR, Pratap S, Hulette RB. *Multidrug resistant Acinetobacter baumannii: a descriptive study in a city hospital*. *BMC Infect Dis* 2010; 10:196-203.
- ¹⁹ Tacconelli E. y cols. *Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant Acinetobacter baumannii calcoaceticus complex*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1130-7.
- ²⁰ Martínez-Pellús A. Ruiz G.J. Jaime S. F. Simarro C. E. Fernández J.A. *Incidencia de colonización e infección por Acinetobacter baumannii en una UCI con situación de endemia. Análisis de factores de riesgo mediante un estudio de vigilancia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:194-9.
- ²¹ Lee BY. McGlone SM. Doi Y. Bailey RR. Harrison LH. *Economic value of Acinetobacter baumannii screening in the intensive care unit*. *Clin Microbiol Infect* 2011; doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03491.
- ²² Thom KA. y cols. *Patients with Acinetobacter baumannii bloodstream infections are colonized in the gastrointestinal tract with identical strains*. *Am J Infect Control* 2010; 38:751-3.
- ²³ Morgan DJ, y cols. *Frequent multidrug-resistant Acinetobacter baumannii contamination of gloves, gowns, and hands of healthcare workers*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:716-21.
- ²⁴ Consales G, Gramigni E, Zamidei L, Bettocchi D, De Gaudio AR. *A multidrug-resistant Acinetobacter baumannii outbreak in intensive care unit: antimicrobial and organizational strategies*. *J Crit Care* 2011; doi: 10.1016/j.jcrc.2010.12.016.
- ²⁵ Rose L, Rogel K, Redl L, Cade JF. *Implementation of multimodal infection control program during an Acinetobacter outbreak*. *Intensive Crit Care Nurs* 2009; 25:57-63.
- ²⁶ La Forgia C, y cols. *Management of a multidrug-resistant Acinetobacter baumannii outbreak in a intensive care unit using novel environmental disinfection: a 38-month report*. *Am J Infect Control* 2010; 38:259-63.

-
- ²⁷ Go E, Urban C, Burns J, y cols. *Clinical and molecular epidemiology of Acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam*. Lancet 1994; 344:1329-32.
- ²⁸ Agustí C. y cols. *Short-term effect of the application of selective descontamination of the digestive tract on different body site reservoir ICU patients colonized by multi-resistant Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2002; 49:205-8.
- ²⁹ Borer A, y cols. *Impact of 4% chlorhexidine whole-body washing on multidrug-resistant Acinetobacter baumannii skin colonisation among patients in a medical intensive care unit*. J Hosp Infect 2007; 67:149-55.
- ³⁰ Maragakis LL. *Recognition and prevention of multidrug-resistant gram-negative bacteria in the intensive care unit*. Crit Care Med 2010; 38:S345-51.
- ³¹ Peleg AY, Hooper DC. *Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria*. N Engl J Med 2010; 362:1804-13.
- ³² NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.
- ³³ Horan T., Andrus M., Dudeck M. *CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting*. Am J Infect Control 2008;36:309-32.
- ³⁴ Caballero GJ. *Análisis incorrecto de estudios caso-control con emparejamiento*. Hospital Punta de Europa. Algeciras, Cádiz. España. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. <http://saei.org/hemero/epidemiol/nota1.asp>. acceso: 25 de julio del 2011.
- ³⁵ Yomayusa N., y cols. *Caracterización de un brote de infección por Acinetobacter baumannii en una unidad de cuidado crítico en Bogotá, Colombia*. Infect 2008; 12:237-46.
- ³⁶ Padoveze M, Trabasso P. Branchini ML. *Nosocomial infections among HIV-positive and HIV-negative patients in a Brazilian infectious diseases unit*. Am J Infect Control 2002; 30:346-50.
- ³⁷ Lee y cols. *Risk factors for acquisition of imipenem resistant Acinetobacter baumannii: a case-control study*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:224-8.
- ³⁸ 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.

Agradecimientos:

Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios y Santos

Dr. Alejandro E. Macías Hernández

Dr. Arturo Galindo Fraga

Dr. Carlos Andrés Agudelo Restrepo

Dr. Juan José Calva Mercado

Dra. María de Lourdes Guerrero Almeida

Al personal del Laboratorio de Microbiología Clínica

Al personal de la Subdirección de Epidemiología Hospitalaria