



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RESISTENCIA A
CARBAPENÉMICOS EN BACTEREMIAS POR *A. BAUMANNII* EN
PACIENTES ADULTOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DURANTE EL 2017”**

“TESIS”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

SENYASEN SAIRÍ CASTRO RAMÍREZ

ASESOR

DRA. MAYTE MARTÍNEZ VELÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2019

Número de Registro de Protocolo HJM 0624/19R



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JAIME MELLADO ABREGO

Titular de la Unidad de Enseñanza

Profesor Titular del Curso Universitario

Hospital Juárez de México

DRA. MAYTE MARTÍNEZ VELÁZQUEZ

Asesor de Tesis

Adscrito del Servicio de Infectología

Hospital Juárez de México

Número de Registro de Protocolo HJM

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen por ayudarme cada día y llegar al final de mi especialidad

A mi familia, mi padre, el Ing. Carlos León Castro Noriega, mi madre la Dra. Olga Alejandra Ramírez German y mi hermana la Lic. Karla Ketzal Castro Ramírez, por su apoyo incondicional, su paciencia y tolerancia, por estar en cada momento bueno y malo, por su ejemplo de esfuerzo y fortaleza, por enseñarme que los únicos límites que tienes son lo que tu solo te pones. Porque su orgullo es mi mayor recompensa.

Mi novio el hoy residente de Cirugía Máxilo Facial César Alejandro Ortega García que en este año ha estado conmigo en las buenas, malas y enfermedad, por creer en mi, por apoyarme enseñarme de la vida y medicina, pero sobre todo por tanto amor.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros por todas sus enseñanzas, por guiarme, aconsejarme, escucharme y hacerme ver mis errores.

Al Dr. Jaime Mellado Abrego por haber creído en mí, cuando poca gente no lo hacía, aconsejarme, escucharme, por cada palabra de aliento y apoyo, por ser un ejemplo no solo como médico sino también como persona. A la Dra. Mayte Martínez Velázquez por su enseñanza y ayuda en cada momento no solo intrahospitalario sino también fuera de este, por las grandes anécdotas, por su paciencia, por ser un ejemplo de un excelente médico y persona y sobretodo, por ayudarme en la realización de mi tesis. A la Dra. Lizbeth Becerril por enseñarme, corregirme, escucharme, apoyarme y en poco tiempo haberse convertido en una gran maestra y ejemplo a seguir.

A mis otros maestros dentro de esta gran Institución que es el Hospital Juárez de México, Dra. Vázquez, Dr. Estrada, Dr. Jorge Cruz Rico, Dra. Valencia, Dr. Faustino Leyto. Dra. Cuaya, por haberme transmitido sus conocimientos, los regaños, las risas.

Al Dr. en psicología Fernando Flores Hernández por ayudarme en la realización de tesis, gracias por tu apoyo, paciencia y dedicación.

A todos ustedes gracias, pues aprendí que enseñar es dejar una huella en la vida de una persona y cada uno ha dejado una huella en mí.

Y como le expresa el filósofo Séneca, *“Elige por maestro aquel a quien admires, mas por lo que en él vieres que por lo que escuchares de sus labios.”*

ÍNDICE

1. Introducción
2. Antecedentes o Marco teórico
 - 2.1. Historia y Definición
 - 2.2. Patogenicidad de *A. Baumannii*
 - 2.3. Patogénesis
 - 2.4. Epidemiología de la infección por *A. Baumannii*
 - 2.5. Factores de riesgo para el desarrollo de infección por *A. baumannii*
 - 2.6. Mortalidad atribuible y factores pronostico
 - 2.7. Resistencia a antibióticos y opciones de tratamiento contra *A. baumannii*
3. Justificación
4. Pregunta de Investigación
5. Objetivos
6. Metodología - Discusión

Bibliografía

1. Introducción

La infección por *A. baumannii* es una de las principales infecciones intrahospitalarias, esto es infecciones nosocomiales, neumonías, bacteriemias.

Uno de los principales factores que intervienen en la resistencia de colistimetato en bacteremias por *A. baumannii* es el uso de múltiples fármacos, y de estos el empleo de cabapenemicos se ha encontrado con mayor frecuencia. El uso de múltiples fármacos así como el empleo de colistimetato de manera precoz, esto es, sin cultivo o hemocultivo ha originado un aumento de la resistencia por colistimetato.

2. Antecedentes o Marco teórico

2.1. Historia y Definición

El descubrimiento del género *Acinetobacter* ocurrió en 1911, donde Beijerinck identificó un patógeno llamado *Micrococcus calcoaceticus* del suelo en un medio mineral de acetato de calcio [13] El género *Acinetobacter* (del griego *akinetos*, es decir, no móvil), fue originalmente sugerido en 1954 por Brisou y Prevot [14] para distinguir los organismos en función de su movilidad en la tribu "Achromobacterae" y estaba compuesto por bacterias saprófitas, gramnegativas, no-pigmentadas que comprenden especies oxidasa-negativas y oxidasa-positivas [14,15]

Infección: proceso caracterizado por la presencia de microorganismos que desencadenan un cuadro inflamatorio.

Bacteriemia: presencia de infección con hemocultivos positivos [1,2]

- A. Un hemocultivo positivo para un pat. geno reconocido, o presencia de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38o C), escalofríos, o hipotensión y dos hemocultivos positivos a un microorganismo contaminante cutáneo habitual (a partir de dos muestras de sangre diferentes

extraídas dentro de un intervalo de 48 horas) más síntomas clínicos.

- Contaminantes cutáneos: *Estafilococo coagulasa negativo*, *Micrococcus sp.*, *Propionibacterium acnes.*, *Bacillus sp.*, *Corynebacterium sp*

B. El paciente presenta al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38°C) escalofríos o hipotensión y/o un hemocultivo positivo a un contaminante cutáneo en un paciente con síntomas clínicos, portador de un catéter intravascular y en el cual se ha instaurado un tratamiento antibiótico apropiado.

El complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* es un grupo de cocobacilos aerobios, no fermentativos y gramnegativos que abarcan cuatro acinetobacterias diferentes, que comprenden: *A. baumannii*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter nosocomialis* y *Acinetobacter calcoaceticus*. Los tres primeros están implicados en infecciones, mientras que el último rara vez se considera patógeno.[3] El *Acinetobacter baumannii*, es un cocobacilo gramnegativo aeróbico, no fermentador, comúnmente aparece en pares van de 1 a 1.5 µm cuando se observan en el microscopio después de la tinción de gram, es un organismo no móvil y no produce citocromo oxidasa, ureasa, citrato ni indol; sin embargo, produce la enzima catalasa.[5] El complejo *A. calcoaceticus-baumannii* se nutre bien a una temperatura de 35 ° C a 37 ° C. *A. baumannii* es la única bacteria en el género que puede crecer a 44 °C.[4]

2.2. Patogenicidad de A. Baumannii

En el pasado fue considerado un patógeno de baja categoría, pero ahora se ha convertido en una de las principales causas de infecciones adquiridas en el hospital y en la comunidad. Causa frecuente de neumonía y septicemia en pacientes inmunocomprometidos, como Diabetes Mellitus tipo 2, Enfermedades Hepáticas, infecciones por virus, entre otras. La capacidad que tiene la bacteria para presentar resistencia a diversos antibióticos depende de muchos componentes en virtud de elementos genéticos mediados por cromosomas, por un lado, mientras que también puede persistir durante un período prolongado en ambientes desfavorables

(paredes, superficies y dispositivos médicos) en las instalaciones del hospital, en varias diferentes partes del cuerpo humano, (la nariz, el oído, la garganta, tráquea, conjuntiva, etc...), sin embargo, la mayoría de las cepas aisladas eran distintas de *A. baumannii*. [5, 6].

2.3. Patogénesis

Acinetobacter se considera un organismo de baja virulencia por la baja adhesión célula a célula e invasión que tiene en comparación con otros microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica* y *Helicobacter pylori*. [6], sin embargo, posee una capacidad hidrofóbica que proporciona adherencia a materiales extraños como los plásticos utilizados en dispositivos intravasculares, tubos endotraqueales, colchones de cama, entre otros. [11]

La proteína de membrana externa A (OmpA) se asocia mejor con la adhesión de las células específicamente, a las del tracto respiratorio. Se localiza en las mitocondrias y los núcleos e induce la expresión de la molécula proapoptótica del citocromo c, lo que resulta en la muerte celular. [9] *A. baumannii* evade la muerte mediada por la vía del complemento alternativa mediante el factor neutralizante H, un regulador clave de la vía alternativa del complemento, con la ayuda de OmpA. Este fenómeno se conoce como resistencia sérica de *A. baumannii*. [10] OmpA induce la diferenciación de CD4+, la activación y maduración de las células dendríticas, y causa su apoptosis de manera temprana [16]

La secreción de vesículas de la membrana externa que contienen diferentes proteínas relacionadas con la virulencia (proteasas, fosfolipasas, superóxido dismutasa y catalasa) en el sitio de la infección acelera la respuesta inmune innata local y, en última instancia, daña los tejidos. Las vesículas de la membrana externa también aumentan la formación de biopelículas en las superficies sin vida. [17]

La cápsula de polisacáridos es notoria como factor de virulencia ya que desempeña un papel central en la protección evitando la fagocitosis de las bacterias como parte del sistema inmune innata del huésped. [18]. Los lipopolisacáridos (LPS) de *A. baumannii* consisten en un antígeno O, el núcleo de carbohidratos y un resto lípido

A. El LPS es un agente quimiotáctico que recluta células inflamatorias y las obliga a liberar su material citotóxico.

La detección de quórum es la capacidad de las bacterias de comunicarse con sus contrapartes vecinas para responder conjuntamente al entorno cambiante. Producen pequeñas moléculas similares a hormonas, fácilmente difusibles, conocidas como autoinductores, que se utilizan para observar su densidad de población y adaptarse en un entorno en constante cambio. [19] Al igual que otras barras Gram negativas, *Acinetobacter* produce lactonas de acilhomoserina como moléculas de señalización para las especies e intraespecies. comunicación. También produce moléculas de señalización menos estudiadas, como dicetopiperazinas, 2-heptil-3-hidroxi-4-quinolona y factor de retención 1. [20]

La capacidad de *A. baumannii* para formar biopelículas en superficies bióticas y abióticas es un mecanismo de resistencia bien estudiado. Para sobrevivir en condiciones desfavorables, se vuelve metabólicamente inerte en las capas más profundas de las biopelículas. La pobre penetración y la incapacidad de los antibióticos para actuar sobre bacterias metabólicamente inertes aumentan su virulencia.14 *A. baumannii* involucrado en epidemias muestra una resistencia a la desecación de alto nivel y capacidad de formación de biopelículas en superficies biológicas. La propiedad de *A. baumannii* de formar una película en virtud del polisacárido, la poli-N-acetil glucosamina y la proteína usher *csuA / B* es una forma de efecto antibiótico en alta mar. Otros factores de virulencia también están involucrados en la evolución de la biopelícula, incluida la proteína asociada a la biopelícula (BAP), *OmpA*, la proteína similar a BAP-1 (BLP-1) y la proteína-2 similar a BAP (BLP-2) .[21]

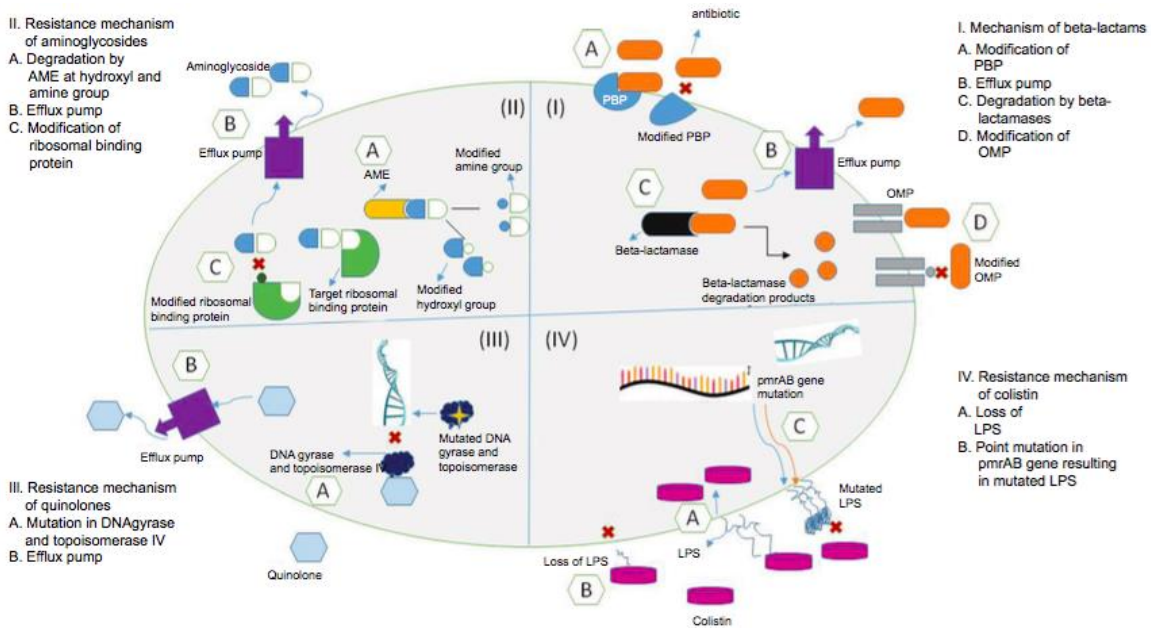


Figura 1 Diferentes mecanismos de resistencia en *A. baumannii*: (I) betalactámicos; (II) aminoglucósidos; (III) quinolonas; (IV) colistina. Abreviaturas: AME, enzima modificadora de aminoglucósidos; LPS, lipopolisacárido; OMP, membrana externa de porina; PBP, proteína de unión a penicilina. Extraído de [22]

2.4. Epidemiología de la infección por *A. Baumannii*

La mayoría de especies de *Acinetobacter* se han encontrado en muestras clínicas, y, aunque no todas se han considerado clínicamente significativas, la mayoría han tenido al menos alguna significación como patógenos humanos [23]

A. baumannii es principalmente un patógeno asociado a la atención médica y muchos informes lo señalan como la causa de brotes e infecciones nosocomiales que incluyen septicemia, bacteriemia, neumonía asociada al ventilador, sepsis de la herida, endocarditis, meningitis e infecciones del tracto urinario [25] multidrogo resistencia (MDR) [26] *Acinetobacter* solo representa una amenaza mínima para los trabajadores de la salud o los familiares de los pacientes, ya que rara vez causa una infección grave en personas sanas. Los brotes se encuentran con frecuencia en unidades de cuidados intensivos y quemaduras que involucran pacientes con ventilación mecánica

En cuanto a la epidemiología global de Infecciones por *A. baumannii* en diferentes regiones del mundo, incluyendo Europa, América del Norte, Argentina, Brasil, China, Taiwán, Hong Kong, Japón y Corea y a menudo asociadas con infecciones

nosocomiales, los pacientes con ventilación mecánica, particularmente de duración prolongada, hospitalización más prolongada o estancia en la UCI, mayor grado de exposición a pacientes infectados o colonizados en el entorno hospitalario vecino tienen un riesgo creciente de adquirir cepas de brotes resistentes a múltiples fármacos [26]

2.5. Factores de riesgo para el desarrollo de infección por *A. baumannii*.

El impacto clínico del *Acinetobacter* fue el aumento de la morbilidad o la mortalidad y sus infecciones son responsables del aumento de la mortalidad del paciente que ocurre en pacientes críticos [27]

Los factores de riesgo que predisponen a los pacientes para la colonización o infección por cepas de *A. baumannii* multirresistentes son similares a aquellos que se identifican para otros microorganismos multirresistentes, e incluyen: factores dependientes del huésped (cirugía mayor reciente, traumatismo, quemaduras) y factores externos (estancia hospitalaria prolongada, ingreso prolongado en UCI, ingreso en un servicio donde *A. baumannii* sea endémico, exposición a equipamiento médico contaminado, ventilación mecánica, uso de dispositivos intravasculares, sonda vesical, tubos de drenaje, tratamientos antimicrobianos previos) [

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en caso de infección nosocomial por *Acinetobacter* son la neumonía asociada a ventilación mecánica y las bacteriemias primarias, ambas asociadas a una elevada mortalidad (hasta del 50%). Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las meningitis relacionadas con derivaciones ventriculares externas o derivaciones ventrículo-peritoneales, las infecciones de piel y partes blandas e infecciones de heridas en pacientes con traumatismos, quemaduras extensas y graves, o en soldados lesionados en operaciones militares

2.6. Mortalidad atribuible y factores pronostico

La mortalidad atribuible a la infección podría estar relacionada con la extensa capacidad de *Acinetobacter* de presentar resistencia a los diferentes antimicrobianos, la adecuación o no del tratamiento empírico y la disponibilidad de opciones terapéuticas definitivas. La infección por *Acinetobacter* se asocia a un incremento en la morbilidad y una prolongación de la estancia hospitalaria

2.7. Resistencia a antibióticos y opciones de tratamiento contra *A. baumannii*

Hasta principios de la década de 1970, las infecciones por *Acinetobacter* eran tratables con ampicilina, carbenicilina, gentamicina y ácido nalidíxico, ya sea como monoterapia o terapia combinada, pero se notaron altas tasas de resistencia después de 1975. [28]

Los carbapenems han sido el pilar de la terapia antimicrobiana contra las infecciones por *A. baumannii* desde 1990. La abrumadora resistencia a los carbapenems se informó por primera vez en 1985, el año del descubrimiento del imipenem, declarando que existían mecanismos de resistencia a los antibióticos incluso antes de su primer uso. Actualmente, alrededor del 8% al 26% de los aislamientos son susceptibles al imipenem, dependiendo de la región del mundo.[29] América del Norte y Europa albergan del 13% al 15% de *Acinetobacter* resistente a los carbapenem, en comparación con América Latina, donde el 40% de resistencia tiene se informó. [30] Otro estudio informó 48% de resistencia al carbapenem en los Estados Unidos.[31] De manera alarmante, una revisión reciente mencionó 50%, 85% y 62% –100% como la frecuencia de *Acinetobacter* resistente a carbapenem en Singapur, India, y Pakistán, respectivamente. Asimismo, se informó que la frecuencia de *A. baumannii* resistente a carbapenem era del 70%, 92% y 100% en Chile, Corea y Portugal, respectivamente. La resistencia a los carbapenems también hace que otros medicamentos betalactámicos sean ineficaces. Muchos autores han reportado peores resultados clínicos con infecciones por *Acinetobacter* resistentes a carbapenem.[32]

3. Justificación

El *Acinetobacter baumannii* se ha convertido en un patógeno nosocomial muy importante debido a las infecciones que produce y su capacidad de presentar una alta resistencia a antibióticos, entre ellos, los carbapenems, ya que son utilizados para tratar infecciones moderadas y severas causadas por diversos patógenos, entre ellos el *A. Baumannii*.

Los betalactámicos han destacado desde hace 60 años como antibióticos eficaces y seguros, que son de uso continuo a nivel de la comunidad y hospitalario. Lo que ha facilitado el incremento significativo en las tasas de patógenos resistentes entre los se encuentra el *A. Baumannii*. [1] . Los carbapenems son una parte importante dentro del catálogo de antibióticos para el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes, destacando su efectividad contra bacterias Gram negativas que expresan betalactamasas de espectro extendido [5]; por tal razón la preocupación por el aumento en la incidencia del *A. Baumannii*. resistente a carbapenems. Dicho esto se necesitan diseñar medidas para la prevención y uso racional de carbapenems y así proponer posibles intervenciones que impacten en la correcta prescripción de antibióticos y con esto disminuir la resistencia por dicha bacteria.

4. Pregunta de Investigación

¿Existe algún factor de riesgo que pueda predisponer a la resistencia a carbapenémicos en bacteremias por *A. baumannii*?

5. Objetivos

5.3. Objetivo general

Evaluar los factores de riesgo que se asocian a la resistencia de carbapenems en pacientes que sean positivos a *A. baumannii* en hemocultivos

5.4. Objetivos específicos

- Identificar los factores que impactan en el aumento a la resistencia de carbapenémicos en bacteremias *por A. baumannii*.
- Identificar los factores que predisponen a infección por *A. Baumannii* y si se asocian a la resistencia por carbapenémicos
- Evaluar los carbapenémicos con mas resistencia al *A. Baumannii* por sexo, servicio hospitalario y si existió uso empírico de carbapenémicos antes del resultado del antibiograma
- Estimar una terapéutica apropiada en aquellos pacientes que sean resistentes a carbapenémicos

6. Metodología

6.3. Diseño del estudio

Se realizará un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, que tomará como base a los pacientes con diagnóstico de bacteremia por *A. baumannii*, en hemocultivos

6.4. Definición de universo y tipo de muestra

Se estudiará a los pacientes con diagnóstico de bacteremia por *A. baumannii* que han sido tratados con carbapenémicos y por el antibiograma realizado en los hemocultivos han resultado resistentes a captados por la Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Hospital Juárez de México en el periodo de enero a diciembre del 2017, con un total de muestra de 139 pacientes

6.5. Definición operacional de variables

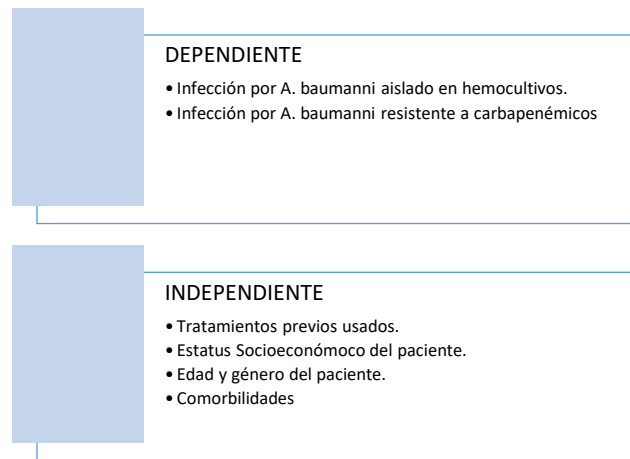
6.5.1. Criterios de inclusión

- Diagnóstico de Infección por *A. baumannii* aislado en hemocultivos.
- Pacientes diagnosticados en el Hospital Juárez de México

- Pacientes que hayan iniciado o se encuentren en tratamiento en la institución
- Pacientes con expediente clínico completo
- Hemocultivos realizados en la Institución

6.5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Menores de 18 años
- Diagnóstico realizado en otra institución
- Haber recibido tratamiento previo en otra institución (primera línea)



6.6. Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

Se recolectará información de expedientes de los pacientes hemocultivos positivos por *A. baumannii* en el Hospital Juárez de enero a diciembre del 2017

La recolección de datos incluirá evaluación de la nota de ingreso, nota de evolución, reporte de hemocultivo con antibiograma.

Se evaluará el uso de colistimetato en pacientes infectados por *A. baumannii* que no tienen respuesta por presentar resistencia en antibiograma.

6.7. Recursos

- PC (propio)

- Software de análisis de datos estadísticos (propio)

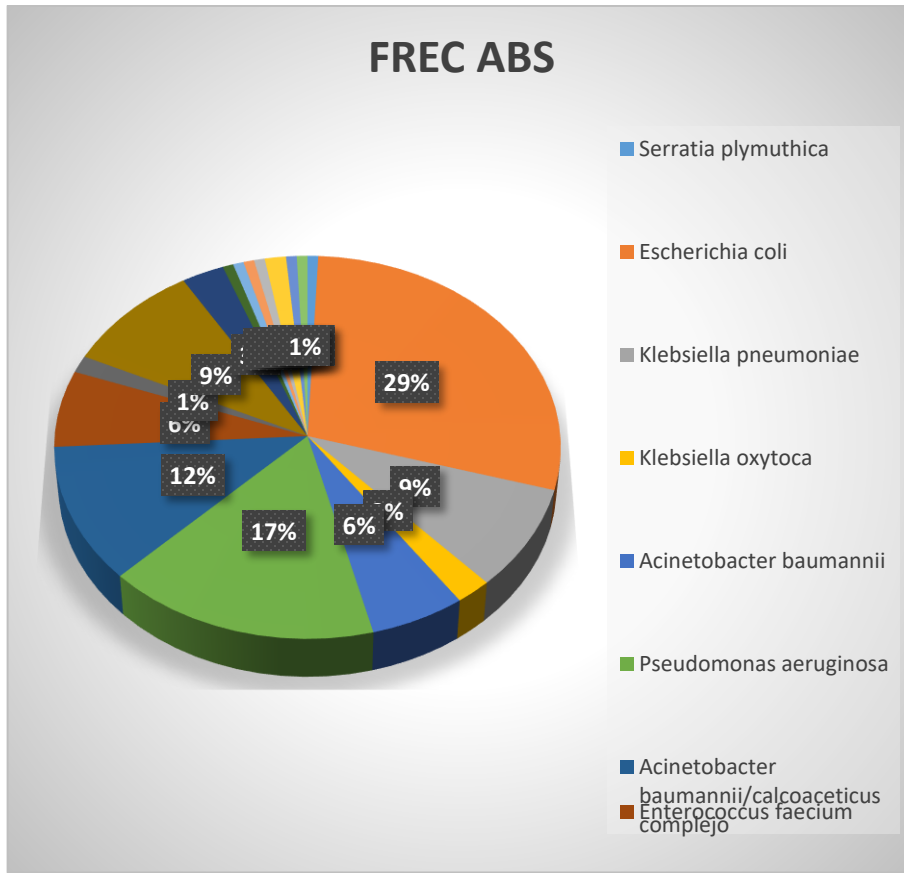
6.8. Análisis estadístico

Debido a que no obtuve una cohorte con un grupo control no es posible determinar factores de riesgo asociados a infección por *A. baumannii*, por lo tanto al no tener un grupo control no tenía factores de riesgo.

Derivado de un estudio preliminar no publicado donde la frecuencia de *A. baumannii* era mayor en paciente con 2 ó mas dispositivos de invasivos tales como catéter venoso central, sonda Foley, catéter mahurkar, ventilación mecánica invasiva, entre otros, se puedo determinar una asociación entre estos y la frecuencia en aparición de *A. baumannii*

Analizando la frecuencia con positividad nos dimos cuenta que la selección del cabapenémico en nuestro hospital es la primera elección ya que muchos de los pacientes se encontraban con reporte grave y por ende se necesitaban dispositivos invasivos para el control hemodinámico y ventilatorio, y en muchos casos no se tenía un antibiograma para el inicio correcto del antibiótico, pues como bien se estipula en las guías de sepsis, por cada hora que tardes en el inicio de el antibiótico, aumenta el 20% la mortalidad del paciente, por lo que se decidía iniciar de manera empírica.

Si bien el tratamiento ideal en la actualidad en nuestro hospital sería el colistin por aun no presentar tanta resistencia, datos reportados en la Unidad de Vigilancia Epidemiológica, sin embargo el costo de este antibiótico es alto y por lo tanto, se necesita la autorización del comité de infecciones para su autorización, lo que contribuiría al inicio tardío de tratamiento y el aumento en la mortalidad de los pacientes.



Discusión

Según el autor Tibor observo que la mayor resistencia se encontraba en carbapenémicos por la morfología del microorganismo que le confiere una rápida adaptación a diferentes antibióticos, igualmente observo que la mayoría de las infecciones eran neumonías adquiridas en el hospital con uso de ventilación mecánica, por lo que se puede ver la asociación de un método invasivo con la aparición de *A. baumannii*

Bibliografia.

1. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85
2. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An Intervention to Decrease Catheter-Related Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-2732.
3. Pourabbas B, Firouzi R, Pouladfar G. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex isolates from nosocomial bloodstream infections in southern Iran. *J Med Microbiol.* 2016;65(3):235–239
4. Bouvet P., Grimont P. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. *Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie.* 1987;138(5):569-578.
5. Jung, J., Park, W., 2015. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 99, 2533–2548
6. Al Atrouni A, Joly-Guillou M-L, Hamze M, Kempf M. Reservoirs of non-*baumannii* *acinetobacter* species. *Front Microbiol.* 2016;7:49.
7. Jung J, Park W. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2015;99(6):2533–2548.
9. Schweppe Devin K, Harding C, Chavez Juan D, et al. Host- microbe protein interactions during bacterial infection. *Chem Biol.* 2015;22(11):1521–1530.
10. Kim S., Oh M., Jun S., et al. Outer membrane protein A plays a role in pathogenesis of *acinetobacter nosocomialis*. *Virulence.* 2016;7(14):413–426.
11. Peleg A, Seifert H, Paterson D. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(3):538–582.

12. Tibor P, Tudományegyetem P. Molecular epidemiological studies on sporadic and epidemic isolates of *Acinetobacter baumannii* [doctoral thesis]. Hungary: University of Pécs; 2013
13. Dijkshoorn, L,. The diversity of the genus *Acinetobacter*. In: Gerischer, U. (Ed.), *Acinetobacter Molecular Biology*. Caister Academic Press, ISBN. 2008
14. Brisou, J, Prevot, A,. Studies on bacterial taxonomy. X. The revision of species under *Acromobacter* group. *Ann. Inst. Pasteur*. 1954; 86:722–728.
15. Jung, J, Park W,. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol*; 2005; 99, 2533–2548.
16. Lee JS, Choi CH, Kim JW, Lee JC. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A induces dendritic cell death through mitochondrial targeting. *J Microbiol*. 2010;48(3):387–392.
17. Nho J., Jun S. Oh M., et al. *Acinetobacter nosocomialis* secretes outer membrane vesicles that induce epithelial cell death and host inflammatory responses. *Microb Pathog*. 2015;81:39–45
18. Barrie A, Gorman M. *Acinetobacter baumannii*—The New MRSA? *Eplasty*. 2016;16
19. Bose S, Ghosh AK. Understanding of quorum–sensing: a possible solution for drug resistance in bacteria. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2016;5(2):540–546
20. Abraham W-R. Going beyond the control of quorum-sensing to combat biofilm infections. *Antibiotics (Basel)*. 2016;5(1):3
21. Zarrilli R. *Acinetobacter baumannii* virulence determinants involved in biofilm growth and adherence to host epithelial cells. *Virulence*. 2016:1–2

22. Muhammad A., Iqbal A., Shafiq U. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infection and Drug Resistance* 2018(11):1249–1260.
23. Seifert H, Strate A, Schulze A, Pulverer G. Bacteriemia due to *Acinetobacter* species other than *Acinetobacter baumannii*. *Infection* 1994; (22): 379-385. [L]
[SEP]
24. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2819-2825. [L]
[SEP]
25. Vashist, J., Tiwari, V., Das, R., Kapil, A., Rajeswari, M.R., Analysis of penicillin-binding proteins (PBPs) in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *Indian J. Med. Res.* 2011; 133, 332.
26. Kanafani, A., Kanj, S., Ministry of Health, Kingdom of Saudi Arabia. 2014 <<http://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention>>.
27. Doughari, H., Ndakidemi, P., Human, I., Benade, S. The ecology, biology and pathogenesis of *Acinetobacter* spp.: an overview. *Microbes Environ.* 2011(26):101–112. [L]
[SEP]
28. Manchanda V, Sanchaita S, Singh NP. Multidrug resistant *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis.* 2010;2(3):291–304.
29. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, Badal RE. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(4):317–323. .
30. Karageorgopoulos D, Falagas M. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(12):751–762.

31. Zilberberg M, Kollef M, Shorr A. Secular trends in *Acinetobacter baumannii* resistance in respiratory and blood stream specimens in the United States, 2003 to 2012: a survey study. *J Hosp Med.* 2016;11(1): 21–26.
32. Tal-Jasper R, Katz DE, Amrami N, et al. Clinical and Epidemiological Significance of Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5): 3127–3131.
33. Kettani. A., Maaloum F., Diawara I., Katfy K., et al. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in intensive care units of Ibn Rochd University Hospital, Casablanca RAN.J.MICROBIOL.;2017 (6);318-323
34. Mo- Han J., Yu- Long Y. , Chun- Ling D., Shu C. Subsequent Multidrug-Resistant Bacteremia Is a Risk Factor for Short- Term Mortality of Patients with Ventilator- Associated Pneumonia Caused by *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Unit: A Multicenter Experience ; *Chinese Medical Journal*; February 5, 2018;(131)