



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

**CONTEXTO CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO ANTE LA
COINFECCIÓN POR ACINETOBACTER
BAUMANNII EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
DE LA COVID-19**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:
NEUMOLOGÍA

PRESENTA:
DR. SERGIO ALEJANDRO MENCHACA DÁVILA

TUTORA Y ASESORA DE TESIS
DRA. PAMELA GARCIADIEGO FOSSAS



CIUDAD DE MÉXICO A 11 DE OCTUBRE DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
OBJETIVOS	15
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
BIBLIOGRAFÍA	41

AGRADECIMIENTOS

La especialización en medicina es probablemente uno de los periodos más importantes y difíciles como médicos. Nos reta a enfrentarnos a grandes pruebas, pero sobre todo a nosotros mismos: a nuestros miedos, inseguridades, dudas y hasta dilemas éticos.

Todo este viaje no hubiera sido posible de no ser por aquellas personas que han estado ahí ya sea apoyando, corrigiendo y enseñándome. Son quienes se merecen no solo mi admiración sino todo mi agradecimiento:

Mis padres Carlos y Diana, quienes con su cariño y amor incondicional han estado a mi lado estos cuatro años a pesar de la distancia y a pesar de las diferencias de opiniones.

Mis hermanos Alonso, Carlos y Caro: porque desde su perspectiva muy única, me hacen ver el mundo con diferentes cristales para llevar a cabo mi profesión.

Mis colegas, co-residentes, compañeros y amigos en este camino: Paula, Ariel, Blas, Juan José quienes han estado ahí para regañarme, pero también para hacerme reír cuando se necesita. Para compartir casos y artículos interesantes, o para compartir un cafecito durante cada guardia.

Mis maestros: la Dra. Mayra Mejía, el Dr. Rogelio Pérez Padilla, la Dra. Ivette Buendía, la Dra. Teresa Aguirre, el Dr. Jorge Alatorre y el Dr. Sebastián Rodríguez que me han forjado estos cuatro años y se han preocupado y ocupado durante este tiempo en motivarme a dar siempre lo mejor de mí.

Mis compañeros de diferentes años de la especialidad: Karen, Emma, Ramón, Norma, Alan, Tolentino y Fernanda, ya que este camino es de aprender de tus pares, pero también de todos aquellos que van llegando. Gracias por hacerme estudiar de más para tener siempre algo que enseñarles.

Mi familia en la CDMX: Rolando por ser el compañero de esta aventura desde el día cero, Carla porque tu llegada aquí y verte crecer me motiva a mejorar; y Carlos porque la coincidencia de conocerte en el INER y de compartir el gusto con la medicina, la oncología torácica y muchas cosas más son engranajes principales en el día a día durante estos últimos años de la especialidad.

Mi prima Vanesa porque sin ti, los números y las tablas, continuarían revueltas en mi vida y mi texto. Gracias totales.

Por último, pero no menos importante: la Dra. Pamela Garciadiego por la confianza para trabajar en el presente texto, la facilidad para resolver los problemas metodológicos y el apoyo inmensurable en el desarrollo de nuestro trabajo. Esto es el resultado de nuestro trabajo en equipo.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Aproximadamente la quinta parte de todos los casos de COVID-19 se presentan con neumonía grave y, de estos, el 25% presenta enfermedad crítica con desarrollo de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) Grave requiriendo manejo avanzado de la vía aérea y atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI). El incremento en los días de hospitalización y procedimientos invasivos, junto con el uso de antimicrobianos, genera las condiciones oportunas para la emergencia de microorganismos multirresistentes entre ellos el *Acinetobacter baumannii*.

OBJETIVO GENERAL: Identificar el contexto clínico y epidemiológico de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*-MR identificados en muestras clínicas de pacientes del INER durante la pandemia de SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo de cohorte retrospectivo, en el cual se recabaron datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos a partir de los expedientes clínicos de 161 pacientes que presentaron coinfección de *Acinetobacter baumannii* y COVID-19 durante el periodo de Marzo 2020 a Abril 2021.

RESULTADOS: Dentro de los desenlaces clínicos, de nuestros pacientes incluidos en la base de datos, los pacientes presentaron una estancia promedio de hospitalización de 36 días así como un promedio de 29 días de ventilación mecánica. Respecto a mortalidad, se presentó una mortalidad del 49.07% en todos los casos reportados. Por otro lado, de los pacientes que se egresaron, el 11% se egresaron con traqueostomía a casa.

CONCLUSIONES: En los pacientes con diagnóstico de la COVID-19 que presentan coinfección de *Acinetobacter baumannii*, es frecuente encontrar la presencia de patrones de resistencia extendida a antibióticos, así como tasas elevadas de mortalidad. Es importante que se realicen estudios de casos y controles en el cual se puedan comparar estos resultados para validarlos y tomar medidas hacia la prevención de brotes de bacterias multirresistentes.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El 31 de diciembre de 2019, la Autoridad Sanitaria de China alertó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei en el centro de China. El 7 de enero, se identificó un nuevo coronavirus, llamado posteriormente coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y la enfermedad fue nombrada por la OMS enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, y en poco tiempo se diseminó a nivel mundial.). **(1)**. Hasta el día 10 de octubre de 2021 se han reportado 239,115,805 casos confirmados a nivel mundial, con 4,873,400 defunciones **(2)**

La pandemia de la COVID-19 actualmente domina todos los aspectos de la atención médica en el mundo, dejando sutilmente de lado a pacientes con otro tipo de enfermedades y problemas de salud pública incluyendo el constante aumento en el uso de antimicrobianos y dejando a la resistencia antimicrobiana a la sombra **(3)**.

A pesar del origen viral de la COVID-19, un reflejo estándar de los médicos en todos los niveles ha sido iniciar tratamiento con antibióticos, ya que tos, fiebre y las lesiones pulmonares en infiltrados alveolares, son sello distintivo de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad que requiere tratamiento con antibióticos. La ansiedad e incertidumbre en torno a la pandemia, así como la ausencia de antivirales y tratamientos con eficacia comprobada son probablemente otros contribuyentes a la prescripción generalizada y excesiva de antibióticos **(3)**. Desde la aparición de la COVID-19, diferentes estudios han demostrado un aumento en el uso de antimicrobianos. **(4)**.

La justificación del tratamiento con antibióticos en pacientes con COVID-19 parece estar basado en la experiencia previa con la sobreinfección bacteriana durante la pandemia por influenza, donde la mayoría de los estudios informan coinfección inicial o

neumonía bacteriana secundaria (11-35% de los casos) en pacientes hospitalizados causada principalmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* **(5)**.

Poca evidencia existe respecto a la presencia de infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19. Una revisión sistemática que incluyó 30 estudios desde el inicio de la pandemia identificó menos del 7% de los casos con COVID-19 que ingresaban a hospitalización, con la presencia de un agente bacteriano concomitante, descartando con esto la decisión de prescribir antimicrobianos en todos los casos con COVID-19. **(6)**.

Por otro lado, la gran cantidad de casos asociados a infección por COVID-19 ha provocado que exista una saturación de servicios hospitalarios así como de terapia intensiva. Aproximadamente la quinta parte de todos los casos de COVID-19 se presentan con neumonía grave y, de estos, el 25% presenta enfermedad crítica con desarrollo de Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) Grave requiriendo manejo avanzado de la vía aérea y soporte ventilatorio a través de ventilación mecánica invasiva (VMI) y manejo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), los cuales usualmente requieren estancias hospitalarias prolongadas. En este sentido, se ha identificado una tasa de co-infección bacteriana al momento de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos de hasta el 30% **(7) (8)**

El incremento en los días de hospitalización y procedimientos invasivos, junto con el uso de antimicrobianos, genera las condiciones oportunas para la emergencia de microorganismos multirresistentes y su propagación. **(4)**.

Si bien, la estancia en la UCI conlleva un aumento en la incidencia de infecciones por patógenos multirresistentes, durante los primeros meses de la pandemia por COVID-19 se observó un aumento significativo lo cual fue objetivo importante de múltiples investigaciones.

Cultrera y cols. en Italia compararon la frecuencia de aislamientos resistentes entre pacientes con diagnóstico por COVID-19 y aquellos que no lo presentaron. En sus hallazgos encontraron aumento de la frecuencia de *Staphylococcus* meticilino resistente, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos y *Candida parapsilosis*. **(9)**

La presencia de una mayor cantidad de infecciones resistentes representa un reto para el clínico y para todo el equipo de salud. Además, se asocia a tasas elevadas de mortalidad, reportadas en algunos estudios con hasta el 80% de mortalidad. **(10)**

Un estudio multicéntrico en Italia donde analizó el impacto de la pandemia de COVID-19 en los aislamientos de bacterias resistentes en UCI al compararlo con aquellos reportados previo a la pandemia, reportó un aumento de 7.5 veces en la incidencia de colonización y en 5.5 veces en la incidencia de infección de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos **(11)**

En Iran, un reporte de 19 pacientes en UCI con diagnóstico de la COVID-19 asociado a coinfecciones bacterianas, detectó que el 90% de ellos fueron causados por *Acinetobacter baumannii*. Del total de los casos, solo uno sobrevivió, por lo cual se infiere que las infecciones bacterianas asociadas producen peores desenlaces en estos pacientes. **(12).**

Un estudio retrospectivo en la región de Wuhan durante el inicio de la pandemia identificó una tasa elevada de infecciones bacterianas en pacientes hospitalizados con COVID-19, sobre todo aquellos catalogados con enfermedad crítica. El 38% de los aislamientos correspondieron a *Acinetobacter baumannii*. Del total de los casos, la tasa de mortalidad que se observó fue del 49%. **(13)**

***Acinetobacter baumannii* multirresistente**

Acinetobacter baumannii es una bacteria gram negativa que pertenece a la familia de Moraxellaceae, provoca predominantemente infecciones nosocomiales de entre las cuales se destacan la Neumonía Asociada a la Ventilación (NAV). **(14)**

Es uno de los organismos identificados por sus siglas en conjunto como ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. Baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) los cuales representan una amenaza global a la salud humana y un reto terapéutico por su asociación con resistencia a antibióticos.

En el 2018, el *A. baumannii* multirresistente (*A. baumannii*-MR) fue catalogado por la OMS como una prioridad en la investigación y desarrollo de antibióticos. Los carbapenémicos se escogieron como un marcador, porque la resistencia a carbapenémicos se asocia usualmente con un amplio rango de co-resistencia con otras clases antibióticas. La prevalencia de cepas multidrogorresistentes identificadas en pacientes con diagnóstico de NAV se estima en un 79.9%.

A. baumannii-MR se asocia de manera importante con brotes epidémicos de infecciones nosocomiales en UCI debido a su capacidad de transmisión, su capacidad de desecación, lo cual le permite persistir en superficies durante meses, así como los problemas que genera para su control. Estos brotes se han asociado a contaminación de las superficies ambientales, de los equipos, de los pacientes o del personal sanitario **(15)**.

Cuando un brote no tiene un único foco como origen la presión de colonización, es decir, la proporción de pacientes ya colonizados o infectados por *A. baumannii*-MR,

puede aumentar la probabilidad de transmisiones cruzadas entre pacientes **(16) (17) (18)**.

Durante la pandemia de la COVID-19, algunos brotes asociados al *A. baumannii* han sido reportados, aumentando el interés por conocer las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes, que podrían ponerlos en riesgo de presentar esta infección.

Uno de los primeros brotes fue reportado por Shinohara y cols. En el sur de Brasil,, donde se identificaron 14 casos en la UCI de un hospital-escuela, en el cual la edad promedio de los casos fue 60 años, con predominio de sexo masculino. Asimismo, se reportó un tiempo prolongado de ventilación mecánica (25 días en promedio) y un SOFA al ingreso de 4 puntos (RIC 3-9). De todos ellos, 10 pacientes presentaron neumonía asociada a la ventilación y el 70% de ellos murieron. **(19)**

Por otro lado, en mayo 2020 se reportó un aumento de casos de *A. baumannii* en un hospital de Nueva Jersey dedicado a la atención de pacientes con COVID-19. 34 pacientes fueron reportados con infección o colonización por *A. baumannii*, todos ellos cumpliendo la definición de *A. baumannii-MR*; con una edad promedio de 55 años. Tres cuartas partes de estos pacientes se encontraban intubados, y la tercera parte de todos los pacientes fallecieron.

En este estudio, se pudieron identificar varias causas que promovieron la presencia de infecciones por *A. baumannii-MR*, entre las cuales se destaca la reutilización o uso prolongado de equipo de protección personal por la escasez del mismo, así como la disminución del recambio de circuitos del ventilador. **(20)**

En general dentro de las causas que se han identificado asociadas a los brotes de *Acinetobacter baumannii*, se encuentra la elevada carga de trabajo asociada a la

inexperiencia de los trabajadores que fueron requeridos en las áreas de terapia intensiva, así como a la escasez de equipo de protección personal.

JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial, la pandemia de SARS-CoV-2 se superpone a la pandemia en curso de la resistencia antimicrobiana. Se estima que a medida que continúa la pandemia por COVID-19 la resistencia antimicrobiana aumentará significativamente debido al manejo de los pacientes, inclusive en un escenario “normal” los servicios de cuidados intensivos (UCI) representan un foco de microorganismos multirresistentes.

Tanto las estancias hospitalarias prolongadas, como la mayor invasión de estos pacientes con SARS COV 2, la saturación hospitalaria, y el abuso de antimicrobianos han demostrado ser factores determinantes en el aumento de coinfecciones asociadas a la atención de la salud por microorganismos multidrogoresistente, siendo *Acinetobacter baumannii* uno de los más frecuentemente reportados, con altas tasas de mortalidad

Por tal motivo es de suma importancia para este estudio vislumbrar el contexto clínico epidemiológico de las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*-MR identificando la clonalidad de los aislamientos y la presencia de genes asociados a la resistencia antimicrobiana haciendo uso de herramientas de epidemiología molecular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El 27 de febrero del año 2020 se detectó el primer paciente con COVID-19 en México, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), y durante las siguientes semanas se incrementó el número de casos, por lo que fue necesario la reconversión del INER a hospital para la atención exclusiva de pacientes con enfermedad COVID-19, lo cual implicó una reestructuración en los servicios clínicos para adaptarlos como terapias intensivas y así poder abarcar las necesidades de estos pacientes tales como soporte ventilatorio, hemodinámico, reemplazo de función renal, entre otros.

La incertidumbre de los médicos al enfrentarse a un virus nuevo sin tratamiento definido provocó un uso y abuso de medicamentos de forma indiscriminada, dentro de ellos los antibióticos de amplio espectro. Este abuso de antibióticos aceleró el ya conocido problema de salud pública sobre la resistencia antimicrobiana, sobre todo a nivel hospitalario.

Durante el año 2020, el INER se convirtió en el centro nacional de referencia para enfermedad crítica por COVID-19, reconversión hospitalaria llegando a albergar a más de 150 pacientes con ventilación mecánica de manera simultánea en más de 11 diferentes unidades de terapia intensiva.

A partir del segundo trimestre del 2020, se registró un aumento significativo de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS), esto derivado de varios factores: en primer lugar los pacientes atendidos por COVID-19 en el INER son pacientes que acuden ya en un estado grave, muchos de ellos incluso con daño multiorgánico, y desde el ingreso la mayor parte de ellos requiere un manejo invasivo con ventilación mecánica, catéter venoso central y catéter urinario; lo cual aumenta el riesgo de IAAS por varios mecanismos tales como arrastre de microorganismos patógenos al momento de su inserción, alteración de la flora normal del paciente y

formación de biopelícula que permite adherencia de microorganismos a materiales inertes. Además, la mayoría de estos pacientes presentan alguna enfermedad crónica que puede también predisponer a la alteración del sistema inmune, generando mayor riesgo para adquirir una infección asociada a atención de la salud.

Así mismo, debido al decreto presidencial emitido el 24 de marzo respecto a las medidas preventivas para la mitigación y control de los riesgos para la salud por el virus SARS-COV-2, donde se establece la suspensión de actividades laborales a las personas vulnerables, disminuyó de manera significativa el personal de salud para la atención médica e implicó la reestructuración de los servicios clínicos, así como la contratación urgente de personal de salud sin experiencia en la atención de pacientes críticos. Por último, muchos de los pacientes hospitalizados eran referidos de otros centros o instituciones hospitalarias.

Secundario a todas estas razones se generó un aumento significativo en la incidencia de infecciones por *A. baumannii*. La estadística asociada a casos de *A. baumannii* en años previos a la pandemia por COVID-19 se pueden observar en la **tabla 1**. El aumento en esta incidencia nos motiva directamente a estudiar y describir las características clínicas y epidemiológicas de los casos por *Acinetobacter baumannii* en el contexto de la COVID-19, sentando las bases que ayuden a prevenir y controlar esta infección así como brotes futuros.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de la coinfección de *Acinetobacter baumannii* y COVID-19 identificados durante el periodo de marzo 2020 a abril 2021 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar el contexto clínico y epidemiológico de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*-MR identificados en muestras clínicas de pacientes del INER durante la pandemia de SARS-CoV-2.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar aislamientos de *Acinetobacter baumannii* mediante cultivos bacterianos y pruebas de microbiología tradicionales.
- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes hospitalizados con coinfección por *Acinetobacter baumannii* y COVID-19.
- Describir la mortalidad asociada a la coinfección de *Acinetobacter baumannii* y COVID-19 en pacientes hospitalizados.
- Describir las características microbiológicas y patrones de susceptibilidad de los aislamientos por *Acinetobacter baumannii*.
- Mediante técnicas de biología molecular identificar la clonalidad de las cepas de *Acinetobacter baumannii*-MR e identificación de genes de resistencia

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar del estudio.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”,
Ciudad de México.

Instituto Nacional de Salud Pública, Centro de Investigación sobre
Enfermedades Infecciosas, Cuernavaca, Morelos.

Tipo de estudio

Estudio de cohorte descriptivo, retrospectivo

Descripción de la población de estudio.

1. Criterios de Inclusión.

Pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de la COVID-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) desde 1 de marzo del 2020 a 30 abril del 2021 , con criterios de infección asociada a atención de la salud por *Acinetobacter baumannii*.

2. Criterios de Exclusión.

Expedientes de Hospitalización que no cuenten con la información completa para realizar el registro de datos.

Tamaño de muestra.

Será a conveniencia, ya que se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión previamente descritos en el periodo de hospitalización de marzo 2020 a abril 2021.

Variables de desenlace y descripción de las otras variables de estudio.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Indicador
Variables Independientes				
Sexo	Características biológicas que determinan al paciente como masculino o femenino	Características biológicas registradas en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Edad	Años cumplidos al momento de la hospitalización	Años cumplidos registrados en el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Años
Índice de Masa Corporal	Relación entre peso y talla que define la presencia de peso normal, sobrepeso y obesidad	IMC (Peso/talla al cuadrado) mayor a 30	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Antecedente de Diabetes tipo 2	Alteración en el metabolismo de la glucosa en ayuno mayor a 250 mg/dl, a las 2 horas mayor a 120 mg/dl o HbA1C mayor a 6.5%	Antecedente referido por el paciente o familiar en la historia clínica	Cualitativa Nominal	Sí No
Antecedente de EPOC	Presencia de obstrucción al flujo aéreo no reversible con antecedente de exposición a tabaco o humo de leña	Antecedente referido por el paciente o familiar en la historia clínica	Cualitativa Nominal	Sí No
Antecedente de Enfermedad Inmune	Presencia de enfermedad que comprometa la respuesta del sistema inmunológico (VIH, Inmunodeficiencias Primarias)	Antecedente referido por el paciente o familiar en la historia clínica	Cualitativa Nominal	Sí No
Antecedente de Neoplasia	Presencia de Cáncer, independientemente del estadio clínico o tratamiento recibido.	Antecedente referido por el paciente o familiar en la historia clínica	Cualitativa Nominal	Sí No

Tratamiento Inmunosupresor	Uso de corticoesteroides (prednisona 20 mg por más de 2 semanas) o tratamiento con quimioterapia	Antecedente referido por el paciente o familiar en la historia clínica	Cualitativa Nominal	Sí No
Tratamiento para COVID-19	Tratamiento con esteroides, hidroxicloroquina, azitromicina, tocilizumab, ivermectina, baricitinib, lopinavir/ritonavir para tratar la infección aguda.	Evidencia o registro en la historia clínica inicial.	Cualitativa Nominal	Sí No
Antecedente de Hospitalización	Hospitalización previa durante por lo menos 48 horas donde se inició tratamiento y/o manejo para COVID-19	Paciente con antecedente de hospitalización, referida en la historia clínica	Cualitativa Nominal	Sí No
Días de Hospitalización Previa	Días en los cuales estuvo hospitalizado en otro centro previo a su ingreso en nuestro hospital	Paciente con antecedente de hospitalización, referida en la historia clínica	Cualitativa Nominal	Sí No
Fecha de Ingreso Hospitalario	Fecha en la cual el paciente ingresó al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Fecha establecida en la nota de Ingreso al hospital en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Fecha Dd/mm/aaaa
Fecha de Intubación	Fecha en la cual el paciente requirió el manejo avanzado de la vía aérea en su hospitalización.	Fecha establecida en la nota de procedimiento de incubación, dentro del expediente clínico	Cualitativa Nominal	Fecha Dd/mm/aaaa
Tipo de Apoyo Ventilatorio	Dispositivo de apoyo ventilatorio que presenta el paciente en el momento de su diagnóstico con Acinetobacter baumannii	Dispositivo establecido en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Puntas nasales Mascarilla Simple Mascarilla repertorio Ventilación Mecánica invasiva
Fecha de Extubación	Fecha en la cual se retiró la ventilación mecánica durante su hospitalización.	Información obtenida del expediente clínico	Cualitativa Nominal	Fecha dd/mm/aaaa
Fecha de Egreso	Fecha de egreso del hospital por mejoría o por defunción	Información obtenida del expediente clínico	Cualitativa Nominal	Fecha dd/mm/aaaa

Fecha de Aislamiento	Fecha en la cual se registró la muestra en la cual se obtuvo el aislamiento de Acinetobacter baumannii	Fecha obtenida en el expediente clínico así como en plataforma de LabcoreWeb	Cualitativa nominal	Fecha
Tipo de Muestra	Tipo de Muestra en la cual fue identificado el aislamiento	Información obtenida de las notas del expediente clínico y labcore	Cualitativa Nominal	Aspirado Bronquial Urocultivos Hemocultivos Biopsia
Técnica de Aislamiento	Tipo de procesamiento de muestra que obtuvo como resultado el aislamiento de Acinetobacter baumannii	Información obtenida de las notas del expediente clínico	Cualitativa Nominal	Cultivo PCR
Patrón de Susceptibilidad	Clasificación de la CDC y ECDC respecto a las resistencias observadas en el aislamiento	Información obtenida de las notas del expediente clínico	Cualitativa Nominal	Sensible MDR XDR PDR
Antibióticos previo al aislamiento	Antibióticos recibidos como tratamiento por diferentes razones durante su hospitalización, previo al aislamiento de Acinetobacter baumannii	Información obtenida de las notas del expediente clínico	Cualitativa nominal	Cefalosporinas Penicilinas Carbapenémicos Macrólidos Quinolonas Trimetoprim/ Sulfametoxazol Otros
Días de tratamiento Antibiótico previo	Tiempo de duración del tratamiento antibiótico previo al aislamiento de Acinetobacter baumannii	Información obtenida de las notas del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Días
Esquema de Tratamiento para Acinetobacter baumannii	Antibióticos con espectro para Acinetobacter baumannii	Información obtenida de las notas del expediente clínico	Cualitativa nominal	Carbapenémicos Cefalosporinas Colistina Tigeciclina Carbapenémico + Colistina Tigeciclina + Colistina Otro

Días de Tratamiento para Acinetobacter	Días de tratamiento con el esquema de tratamiento para Acinetobacter baumannii	Información obtenida de las notas del expediente clínico	Cuantitativa discreta	Días
Genes de Resistencia	Genes de Resistencia identificados a través de secuenciación del genoma de las cepas aisladas	Información en conjunto con el INSP	Cualitativa Nominal	Genes Identificados
Proteína C Reactiva	Proteína plasmática producida por el hígado que se relaciona con la respuesta inflamatoria del cuerpo.	Niveles de Proteína C reactiva en el momento de diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dl
Procalcitonina	Péptico recursos de la calcitonina asociado a la presencia de infección bacteriana	Niveles de Procalcitonina en el momento de diagnóstico	Cuantitativa continua	Ng/ml
Dímero D	Producto de la degradación de la fibrina asociado a estados procoagulables y a la inflamación por COVID-19	Niveles de Dímero D en el momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Mcg/ml
Creatinina	Compuesto generado a partir de la creatina que permite estimar la tasa de filtrado glomerular	Nivel de creatinina en el momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Mg/dl
Ferritina	Proteína almacenada, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro.	Niveles de ferritina en el momento de diagnóstico	Cuantitativa continua	Ng/ml
Linfocitos	Células del sistema inmune relacionados con la respuesta inmune celular y humoral.	Número de linfocitos absolutos en el momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	10 a la 3/mm ³
Mortalidad	Cese de las funciones que determinan la vida de un paciente	Nota de Egreso por Defunción en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Sí No
Días de Estancia Hospitalaria	Días totales de hospitalización desde su ingreso hasta el egreso (por mejoría o defunción)	Días transcurridos entre la fecha de ingreso y la de egreso por mejoría o defunción	Cuantitativa Discreta	Días
Días de Ventilación Mecánica	Días totales a partir del manejo avanzado de la vía aérea hasta el momento de la entubación o retiro de ventilación	Días transcurridos entre la fecha de intubación y la fecha de extubación o retiro de la ventilación.	Cuantitativa Discreta	Días

Recolección de Datos

Se realizó la recolección de datos de cada una de las variables descritas previamente a partir de los expedientes físicos y electrónicos, así como de los registros de laboratorio clínico y de microbiología establecidos en las bases de datos hospitalarias de Labsys y Labcore. La información se registró en una tabla de excel a partir de la cual se fueron realizando las fórmulas y tablas de los resultados.

Cultivo bacteriano:

Las muestras de los pacientes se sembraron de acuerdo a los protocolos establecidos en el manual de procedimientos de bacteriología PROM-08 "BACTERIOLOGÍA" y PROM-06 "SIEMBRAS" el Servicio de Microbiología Clínica siguiendo las medidas de contención y bioseguridad.

Para la siembra se realizaron en agar gelosa Sangre de carnero al 5 %, agar gelosa MacConkey como medio selectivo y diferencial de bacilos Gram negativos y en agar gelosa Chocolate. Y fueron incubadas a $37\pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 24 a 48 hrs.

Debido a que las muestras clínicas suelen estar mezcladas con microbiota acompañante, una vez observado crecimiento en los medios de cultivo, se hizo la selección de las colonias que presuntamente correspondan al *Acinetobacter baumannii* y se realizará una resiembra para obtener un cultivo axénico.

Identificación bioquímica y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos

Partiendo de un cultivo axénico de *Acinetobacter baumannii* se realizará una suspensión bacteriana en solución salina estéril a una escala de 0.5 del nefelómetro de McFarland. Una vez preparada la suspensión se emplea para la identificación

bioquímica y pruebas de susceptibilidad antimicrobiana mediante el sistema semiautomatizado VITEK 2.

Inocular las placas de agar gelosa Muller-Hinton necesarias partiendo de una suspensión bacteriana en solución salina estéril a una escala de 0.5 del nefelómetro de McFarland se impregnó un hisopo de algodón eliminando el sobrenadante mediante la técnica de siembra masiva. Dejar que el inóculo se absorba durante 2 a 3 minutos y posteriormente colocar los sensibilizadores con los antimicrobianos que recomienda la CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) emplear.

Incubar de 18 a 24h a $37\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Posterior a el tiempo de incubación, medir el diámetro de inhibición del crecimiento y realizar la interpretación de los resultados de acuerdo con la guía M100-S27 de la CLSI.

Extracción de DNA

La extracción de DNA de las cepas de *Acinetobacter baumannii* se realizará mediante choque térmico. Adicionar 50 μl de agua estéril en un tubo para microcentrífuga de 1.5 ml; con ayuda de un asa bacteriológica tomar 2 a 3 colonias y homogeneizar.

Colocar los tubos a 96°C durante 10 minutos, una vez transcurrido el tiempo colocarlos a -20°C por 5 minutos, realizar dos veces más este procedimiento

Posteriormente centrifugar a 14,000 rpm y colocar 10 μl del sobrenadante en un tubo para microcentrífuga que contenga 90 μl de agua estéril, para obtener una dilución 1:10. El DNA debe ser conservado a -20°C hasta el momento de ser usado.

Identificación de genes mediante PCR punto final

Se realizará la detección de los genes de resistencia para identificar la producción de carbapenemasas OXA-23, OXA-24, OXA-28, KPC, VIM, IMP y NDM mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) punto final.

La mezcla de reacción adicionando 2µl de MgCl₂, Buffer 2 µl (10X), 2 µl dNTP's, 2 µl de los oligonucleótidos correspondientes (Tabla 1), Taq Pol 0.5µl (1U/50µl), 7 µl de H₂O estéril y 3 µl de DNA, para obtener un volumen final de 20 µl. Las condiciones de reacción consisten en una desnaturalización inicial de 2 minutos a 92°C, seguido por 30 ciclos de amplificación de acuerdo con la T_m de los oligonucleótidos como (Tabla 1) y una etapa de extensión final de tres minutos a 72°C.

Tabla 2. Características de oligonucleótidos utilizados.

Nombre	T _m	Secuencia	Amplicón
OXA-23	58°	OXA.23-3' ATG AAA AAA TTT ATA CTT CCT ATA OXA-23-5' TTA AAT GAT TCC AAG ATT TTC TAG	598 pb
OXA-24	58°	OXA-24-3' TTA AAT GAT TCC AAG ATT TTC TAG OXA-24-5' ATG AAAAAA TTT ATA CTT CCTATAT	646 pb
OXA-58	58°	OXA-58-3' AGT ATT GGG GCT TGT GCT OXA-58-5' AAC TTC CGT GCC TAT TTG	453 pb
KPC	60°	KPC-3' CTG TCT TGT CTC TCA TGG CC KPC-5' CCT CGC TGT GCT TGT CAT CC	796 pb
VIM	58°	VIM-F 5'-GTGTTTGGTCGCATATCGC-3' VIM-R 5'-CGCAGCACCAGGATAGAAG-3'	380 pb
NDM	58°	NDM-F 5'-GGTGCATGCCCGGTGAAATC-3' NDM-R 5'- ATGCTGGCCTTGGGGAACG-3'	660 pb
IMP	57°	IMP-F 5'-GGAATAGAGTGGCTTAATTC-3' IMP-R 5'-GCCAAGCTTCTATATATTTGCG-3	276 pb

Electroforesis en gel de agarosa de los productos de PCR para la detección de los genes de resistencia

Prepara un gel de agarosa al 1% utilizando Buffer Tris Ácido/Acético (TAE) al 1X, agregar 5 µl de Bromuro de Etidio; en cada pozo y 8 µl de producto de PCR. La electroforesis se realizó a un voltaje constante de 100 V durante 30 minutos. Visualizar en un transiluminador con luz UV y documentar.

Electroforesis en gel de campos pulsados (PFGE)

Se incubarán las cepas en LB líquido, entre 16-18 horas, en agitación a 200rpm a 37°C. A partir de 1 ml de solución bacteriana centrifugar a 13.000 rpm 2 min a 4°C, se descartará el sobrenadante y se resuspendera la pastilla en 1 ml de PIV frío, y centrifugar a 13.000 rpm por 2 min a 4°C. Se descartará el sobrenadante y se resuspendera con 200µl de PIV frío y se agitaran las muestras. Agregar 220µl de PIV a cada muestra hasta alcanzar una densidad óptica +/- 0.0900. Tomar 150 µl y e incubar a 42°C por 1 minuto y agregar 150µl de agarosa al 0.06%, se tomaron 20µl de la mezcla para cada disco. Incubar los discos en 1 ml de buffer EC + 5µl de RNAsa y 10 µl de lisozima (10mg/ml) a 42°C de 3 min. Incubar los discos a 37°C por 3 horas sin agitación, se desechar el sobrenadante y se le agregar 1 ml de ES (>20U/mg-Gibco)-proteinasak (0.001gr); incubar a 50°C sin agitación por un mínimo de 16 horas y un máximo de 24 horas. Al siguiente día se desechar el sobrenadante y se agregar 13 ml de buffer TE 1X. Realizar 5 lavados de 1 hora cada uno. Se almacenar los discos en su tubo con TE 1X a 4°C para su posterior uso. Transferir un disco en un tubo eppendorff con 200µl de buffer de restricción al 1X y se incubó a 37°C. Se agregaron 45µl de buffer de restricción 1X con 25 U de enzima Apal y se incubaron a 50°C por un mínimo de 17 horas. Agregar 10µl de loading buffer. Colocar cada disco en un gel de agarosa al 1% (TBE 0.5X) procesar a 6 V/cm, con un ángulo de 120°, con pulsos iniciales de 1 segundo, pulsos finales de 30 segundos, ramping factor lineal, 23 horas a 14°C. Teñir el gel con bromuro de etidio (0,3 µg/ml) y se visualizar en un transiluminador UV.

Analizar el patrón de bandeo de los aislamientos con ayuda del programa GelCompare v5.10 y de acuerdo con índice de DICE (opt 0.80%) y el algoritmo UPGMA (tol. 1.5-1.5%)(H>0.0% S>0.0%)(0.0%-100%) consider a los aislamientos con un porcentaje 80% que pertenecen al mismo grupo clonal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se catalogaron las variables en tres tablas principales, en las cuales se describen de manera general las características clínicas y epidemiológicas a su ingreso, características microbiológicas y de aislamiento de acinetobacter; y los datos de desenlaces clínicos.

Las variables cualitativas se expresaron en valores absolutos y en porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron en promedio. Se generaron tablas descriptivas así con agrupación de los datos de la manera descrita previamente. La información se procesó a través del software Microsoft Office Excel.

RESULTADOS

Se identificaron 164 pacientes con registro de aislamiento por *Acinetobacter baumannii* en el periodo de estudio, de los cuales 3 fueron excluidos por falta de acceso al expediente clínico, quedando con un total de 161 pacientes.

La tabla 3 presenta los datos demográficos y clínicos principales del brote identificado por *Acinetobacter baumannii* en el INER. Se presentó un predominio del sexo masculino en el grupo de pacientes (110/161, 68%). La edad media reportada fue de 56 años. La mayoría de los pacientes que se identificaron correspondían a pacientes que no habían presentado hospitalización previa (154/161, 95%).

Respecto a antecedentes y estado de salud previo el promedio de índice de masa muscular fue de 31.39, la cual corresponde con la mayoría de los pacientes presentando estado nutricional de sobrepeso u obesidad. El antecedente médico más frecuentemente reportado fue el de Hipertensión Arterial Sistémica (60/161, 37.27%) seguido por el de Diabetes tipo 2 (53/161, 32.92%).

Sobre antecedentes personales no patológicos, se encontró que el 21% (35/161) de los pacientes consumía alcohol, el 28.57% (46/161) refirió fumar o haber fumado alguna vez en su vida y solo el 8% (14/161) reportó exposición a humo de leña.

Uno de los datos más relevantes fue sobre el uso de tratamiento antibiótico previo a la hospitalización, el cual se identificó en el 57.76% de los casos (93/161). Respecto a la estabilidad clínica, se calcularon escalas pronósticas referidas previamente, de las cuales...

Durante la hospitalización, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento dirigido a la COVID-19. Hay que recordar que una proporción importante de los pacientes fueron identificados previo a que se publicaran los estudios **RECOVERY** y otros ensayos

clínicos sobre el tratamiento, por lo cual la mayoría recibieron tratamiento a discreción del médico tratante, la mayoría de ellos con fármacos que se hipotetizan podrían ayudar a la resolución del cuadro agudo.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii*

Parámetro	No. (% de pacientes)
<i>No. de pacientes</i>	161 (100)
Sexo	
Femenino	51 (31.68)
Masculino	110 (68.32)
Edad promedio: 56 años	
<u>Antecedentes</u>	
<u>Estado nutricional</u>	
IMC promedio: 31.39	
<u>Consumo alcohol</u>	
Negativo	120 (74.53)
Activo	35 (21.74)
Inactivo	6 (3.73)
<u>Tabaquismo</u>	
Negativo	115 (71.53)
Activo	27 (16.77)
Inactivo	19 (11.80)
<u>Humo de leña</u>	
Exposición	14 (8.70)
No exposición	147 (91.30)
<u>Comorbilidades</u>	
Hipertensión arterial	60 (37.27)
Diabetes tipo 2	53 (32.92)
EPOC	4 (2.48)
Neoplasia	3 (1.86)
Enfermedad inmune	2 (1.24)
Otra	17 (10.56)

<i>Previa hospitalización</i>	
Sí	8 (4.97)
No	153 (95.03)
<i>Localización previa hospitalización</i>	
Casa/comunidad	154 (95.65)
Otro hospital	7 (4.35)
<i>Uso de antibiótico prehospitalario</i>	
Sí	93 (57.76)
No	68 (42.24)
<i>Tratamiento para SARS-COV-2</i>	
Dexametasona	70 (43.48)
Metilprednisolona	55 (34.16)
Prednisona	52 (32.30)
Azitromicina	47 (29.19)
Hidroxicloroquina	24 (14.91)
Lopinavir/Ritonavir	24 (14.91)
Ivermectina	17 (10.56)
Cloroquina	7 (4.35)
Tocilizumab	6 (3.73)
Remdesivir	2 (1.24)
Hidrocortisona	1 (0.62)
<i>Terapia de reemplazo renal</i>	
Sí	41 (26.28)
No	115 (73.72)
<i>Traqueostomía</i>	
Sí	50 (31.85)
No	107 (68.15)
<i>Escalas pronósticas al ingreso</i>	
APACHE II	11
SOFA	2
4C	11

Nota: APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment, 4C: Coronavirus Clinical Characterisation Consortium

De los tratamientos que recibieron la mayoría de los pacientes, se destaca el uso de Dexametasona en el 43% (70/161) de los pacientes, seguido por Metilprednisolona en el 34% (55/161), azitromicina en el 32% (52/161) de los casos e Hidocortisona en el 29% (47/161).

Por último, poco más de la cuarta parte de los pacientes (41/161, 26%) requirieron apoyo con terapia de reemplazo renal durante su hospitalización y hasta la tercera parte de los pacientes (50/157, 32%) fueron sometidos a traqueostomía durante su hospitalización.

En la tabla 4 se presentan los datos microbiológicos y asociados al aislamiento acinetobacter baumannii. Podemos observar que dentro de lo reportado, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico durante su hospitalización, previo al aislamiento de Acinetobacter baumannii. La mayoría de ellos con cefalosporinas (87.90%), Macrólidos (65.61%) así como carbapenémicos (57.32%); con un tiempo promedio de tratamiento de 13 días.

El aislamiento de Acinetobacter baumannii se realizó en su mayoría a través de cultivo (131 casos, 86.92%) y de todos los aislamientos, la mayor proporción fueron catalogados como XDR (123, 77.36%).

El tiempo de tratamiento promedio de la mayoría de los casos fue de 9 días de antibiótico, mientras que los esquemas más utilizados de tratamiento incluyeron Carbapenémicos (54%), Colistina Intravenosa (73%) y la combinación de ambos (42%).

Tabla 4. Datos microbiológicos sobre el aislamiento de *Acinetobacter baumannii*. en los pacientes estudiados

Parámetro	No. (% de pacientes)
<i>Tratamiento antibiótico previo al aislamiento</i>	
Cefalosporinas	138 (87.90)
Macrólidos	103 (65.61)
Carbapenémicos	90 (57.32)
Vancomicina	45 (28.66)
Betalactámicos	38 (24.20)
Sulfas	27 (17.20)
Linezolid	24 (15.29)
Aminoglucósidos	19 (12.10)
Quinolonas	13 (8.28)
Tigeciclina	12 (7.64)
Colistina	9 (5.73)
Días promedio de tratamiento antibiótico previo: 13	
<i>Aislamiento</i>	
Por cultivo	133 (86.92)
Por PCR	20 (13.08)
<i>Patrón de resistencias</i>	
Pansensible	6 (3.77)
MDR	10 (6.29)
XDR	123 (77.36)
No detectado*	20 (12.58)
<i>Tratamiento dirigido contra infección por <i>Acinetobacter baumannii</i></i>	
Colistina IV	115 (73.25)
Carbapenémicos	86 (54.78)
Carbapenémico + Colistina IV	67 (42.68)
Colistina nebulizada	34 (21.66)
Tigeciclina	31 (19.75)
Colistina IV + Tigeciclina	17 (10.83)
Cefalosporinas	7 (4.46)
Aminoglucósidos	15 (9.55)
Linezolid	8 (5.10)

Betalactámicos	7 (4.46)
Sulfas	4 (2.55)
Quinolonas	2 (1.27)
Ampicilina	1 (0.64)

Días promedio de tratamiento antibiótico: 9

SOFA promedio al diagnóstico: 4.14

**No detectado se refiere a aquellos que no presentaron genes de resistencia asociados a resultado por PCR.*

Dentro de los desenlaces clínicos, de nuestros pacientes incluidos en la base de datos, los pacientes presentaron una estancia promedio de hospitalización de 36 días así como un promedio de 29 días de ventilación mecánica. Respecto a mortalidad, se presentó una mortalidad del 49.07% en todos los casos reportados. Por otro lado, de los pacientes que se egresaron, el 11 % se egresaron con traqueostomía a casa.

Tabla 5. Desenlaces clínicos de los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii*

Parámetro	No. (% de pacientes)
<i>Desenlaces</i>	
Días de hospitalización promedio: 36.78 días	
Días de ventilación mecánica promedio: 29.48 días	
<u>Muerte</u>	
Sí	79 (49.07)
No	82 (50.93)
<u>Egreso con traqueostomía*</u>	
Sí	11 (13.41)
No	71 (86.58)

**Cálculo realizado sobre los 82 pacientes que fueron egresados a casa.*

DISCUSIÓN

El brote de *Acinetobacter baumannii* que se presentó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias ha sido uno de los brotes de *Acinetobacter baumannii* que se han reportado. Durante la revisión de la literatura para el desarrollo de este trabajo, no se encontró un trabajo con una muestra tan grande como esta, proveniente de un mismo hospital.

Previo a la pandemia de la COVID-19, el *Acinetobacter baumannii* era un aislamiento poco frecuente en nuestro hospital. Sin embargo, el advenimiento de la emergencia sanitaria con el aumento de personal inexperto, el uso del equipo de protección personal sin tomar en cuenta que no solo protege al trabajador, sino también a los pacientes, así como el uso indiscriminado de antibioticoterapia en COVID-19 ambulatorio; representan algunos de los principales predisponentes a este brote.

La cantidad de pacientes afectados pareció ser mayor en los pacientes masculinos. Sin embargo, propiamente la cantidad de casos de covid-19 grave y/o crítico, parece ser mayor en el sexo masculino, lo cual podría haber representado un sesgo en el estudio.

Por otro lado, la presencia de comorbilidades destaca la importancia y el papel de la hipertensión arterial y la diabetes tipo 2. Siendo la obesidad y las enfermedades no transmisibles causas principales de morbilidad y mortalidad en México, son antecedentes que se deben tener en cuenta en los pacientes que requieren hospitalización por COVID-19 crítico ya que podrían representar asociaciones importantes a la infección por *Acinetobacter baumannii*.

Durante los años previos al inicio de la pandemia por COVID-19, *Acinetobacter baumannii* era una bacteria poco frecuentemente aislada en el INER, con una incidencia entre 25 y 60 casos por año, lo que representaba el 2-4% de todos los aislamientos por año. Una de las teorías que intentan explicar el aumento de casos

pueden incluir la recepción de pacientes provenientes de otras instituciones así como la gran cantidad de pacientes con ventilación mecánica que fueron atendidos en este periodo.

Si bien la intención del presente estudio es presentar la información concerniente al brote de *Acinetobacter*, más que evaluar factores de riesgo y asociaciones, se puede intuir con la cantidad tan baja de casos con antecedente de hospitalización previa que éste no fue un factor determinante en el desarrollo de este brote, resaltando la necesidad de definir la clonalidad de los aislamientos para determinar la relación entre ellos.

Por otro lado, se puede observar que existió una proporción importante de los pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos prehospitales, independientemente por las razones ya descritas. El riesgo aumentado de infecciones multirresistentes en aquellos pacientes con abuso de antibióticos, ya ha sido establecido en diferentes estudios y en esta serie de casos reportados, se puede ver claramente en la proporción de antibioticoterapia recibida previo a su ingreso.

Asimismo, la mayoría de los casos se presentaron en el inicio de la pandemia cuando no existía evidencia de algún tratamiento dirigido para pacientes con COVID-19 grave o crítico, por lo cual se puede observar que hubo una gran variedad de tratamientos administrados, entre ellos antibióticos e inmunomoduladores que podrían haber jugado un papel clave en el aumento de infecciones nosocomiales.

Respecto al estado clínico, es importante destacar que al comparar el promedio de cambio entre SOFA al ingreso y al diagnóstico de la infección por *Acinetobacter*, presentan un aumento de 2 puntos. Esto en el contexto de un paciente con infección,

cumple criterios para ser catalogado como sepsis, siendo un factor de riesgo importante para desenlaces de mortalidad.

En el estudio también decidimos realizar el cálculo de las escalas de predicción de mortalidad de APACHE II así como 4C, esta última siendo una escala validada a partir de una cohorte de 260 hospitales en Reino Unido para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 a su ingreso.

De los puntajes que se evaluaron, en promedio los pacientes se catalogan con un riesgo moderado de mortalidad desde su ingreso por APACHE II (cercano al 15%) y un valor un poco mayor con respecto a la escala 4C (alrededor del 30 al 35%). Esto es importante de destacar ya que la mortalidad en nuestro brote es mayor que la esperada según ambas escalas, lo que podría significar que los pacientes con COVID-19 con una infección bacteriana agregada necesitan ser evaluados con diferentes escalas de pronóstico.

Uno de los factores importantes que mencionar sobre el aumento de mortalidad, es que la mayoría de los casos fueron asociados a patrones de resistencia extendida a antibióticos (XDR), lo cual representa un reto mayor de la atención de la salud y la necesidad de uso de combinación de antibióticos de amplio espectro por períodos más prolongados.

Cabe mencionar, que si bien este estudio no busca dilucidar la presencia de múltiples coinfecciones bacterianas, algunos de nuestros pacientes presentaron infecciones concomitantes causadas por diferentes bacterias, incluso antes del aislamiento de *Acinetobacter baumannii*. Esta situación pudo haber ejercido presión para el desarrollo de resistencia de las diferentes clonas de *Acinetobacter* presentes en el INER y sido una de las causas de que casi el 80% de los casos hayan generado un patrón de resistencia extendida a antibióticos.

Por último, la mortalidad observada de los pacientes fue de 49%, consistente con los reportes previamente realizados de brotes de *Acinetobacter* en el contexto de la COVID-19 (reportado entre 29 y 70%). **(19, 20)**

Es importante que los pacientes presentaron una media de hospitalización promedio muy por encima de la reportada en algunas series, tomando en cuenta que eran pacientes de terapia intensiva (36.7 días en nuestro brote vs. 18.9 días) **(24)**. Vale la pena analizar qué tanto de esta hospitalización prolongada se puede atribuir a la infección por *Acinetobacter baumannii*, ya que es un punto importante en el cual se puede incidir sobre gastos en salud y evitar morbilidad a los pacientes con COVID-19 crítico.

Dentro de las limitantes del presente estudio se encuentran el hecho que es un estudio meramente descriptivo, el cual intenta presentar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas más importantes de los pacientes que presentaron la coinfección *Acinetobacter baumannii* - COVID-19. Para poder establecer asociaciones más importantes, es necesario la realización de más estudios que permitan analizar estadísticamente dichas relaciones.

Otra de las limitaciones fue el acceso a la información, ya que algunos de los expedientes que fueron analizados no contaban con toda la información que se pretendía recabar, sobre todo para el cálculo de las escalas pronósticas.

Por otro lado, nuestro estudio presenta dentro de sus fortalezas la muestra de 161 pacientes, el cual es un número significativo para poder evaluar características y definir en líneas de investigación futuras, las asociaciones que nos ayudarían a prevenir brotes futuros de *Acinetobacter baumannii* y otras bacterias multirresistentes.

CONCLUSIONES

En los pacientes con diagnóstico de la COVID-19 que presentan coinfección de *Acinetobacter baumannii*, es frecuente encontrar la presencia de patrones de resistencia extendida a antibióticos, así como tasas elevadas de mortalidad. Es importante que se realicen estudios de casos y controles en el cual se puedan comparar estos resultados con aquellos que no presenten el contexto de infección de COVID-19 para validar estos resultados y tomar medidas hacia la prevención de brotes de bacterias multirresistentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bengoechea, J. A., & Bamford, C. G. (2020). SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?. *EMBO molecular medicine*, 12(7), e12560. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012560>.
2. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU), *Visitado el 10 de octubre de 2021* <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. Huttner, B. D., Catho, G., Pano-Pardo, J. R., Pulcini, C., & Schouten, J. (2020). COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(7), 808–810. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>
4. Hsu J. (2020). How covid-19 is accelerating the threat of antimicrobial resistance. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1983. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1983>.
5. Klein, E. Y., Monteforte, B., Gupta, A., Jiang, W., May, L., Hsieh, Y. H., & Dugas, A. (2016). The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza and other respiratory viruses*, 10(5), 394–403. <https://doi.org/10.1111/irv.12398>
6. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
7. Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 81(2), 266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
8. Vijay, S., Bansal, N., Rao, B. K., Veeraraghavan, B., Rodrigues, C., Wattal, C., Goyal, J. P., Tadepalli, K., Mathur, P., Venkateswaran, R., Venkatasubramanian,

- R., Khadanga, S., Bhattacharya, S., Mukherjee, S., Baveja, S., Sistla, S., Panda, S., & Walia, K. (2021). Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian Experience. *Infection and drug resistance*, 14, 1893–1903. <https://doi.org/10.2147/IDR.S299774>
9. Cultrera, R., Barozzi, A., Libanore, M., Marangoni, E., Pora, R., Quarta, B., Spadaro, S., Ragazzi, R., Marra, A., Segala, D., & Volta, C. A. (2021). Co-Infections in Critically Ill Patients with or without COVID-19: A Comparison of Clinical Microbial Culture Findings. *International journal of environmental research and public health*, 18(8), 4358. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084358>
10. Silva, D. L., Lima, C. M., Magalhães, V., Baltazar, L. M., Peres, N., Caligiorne, R. B., Moura, A. S., Fereguetti, T., Martins, J. C., Rabelo, L. F., Abrahão, J. S., Lyon, A. C., Johann, S., & Santos, D. A. (2021). Fungal and bacterial coinfections increase mortality of severely ill COVID-19 patients. *The Journal of hospital infection*, 113, 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.001>
11. Pascale, R., Bussini, L., Gaibani, P., Bovo, F., Fornaro, G., Lombardo, D., Ambretti, S., Pensalfine, G., Appolloni, L., Bartoletti, M., Tedeschi, S., Tumietto, F., Lewis, R., Viale, P., & Giannella, M. (2021). Carbapenem-resistant bacteria in an intensive care unit during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A multicenter before-and-after cross-sectional study. *Infection control and hospital epidemiology*, 1–6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.144>
12. Sharifipour, E., Shams, S., Esmkhani, M. *et al.* Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis* 20, 646 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
13. Li, J., Wang, J., Yang, Y. *et al.* Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control* 9, 153 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>

14. Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). Acinetobacter baumannii Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 10(3), 373. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>.
15. Villegas, M. V., & Hartstein, A. I. (2003). Acinetobacter outbreaks, 1977-2000. *Infection control and hospital epidemiology*, 24(4), 284–295. <https://doi.org/10.1086/502205>.
16. D'Agata, E. M., Thayer, V., & Schaffner, W. (2000). An outbreak of Acinetobacter baumannii: the importance of cross-transmission. *Infection control and hospital epidemiology*, 21(9), 588–591. <https://doi.org/10.1086/501808>
17. Bonten, M. J., Slaughter, S., Ambergen, A. W., Hayden, M. K., van Voorhis, J., Nathan, C., & Weinstein, R. A. (1998). The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Archives of internal medicine*, 158(10), 1127–1132. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.10.1127>.
18. Playford, E. G., Craig, J. C., & Iredell, J. R. (2007). Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *The Journal of hospital infection*, 65(3), 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.11.010>
19. Shinohara, D., Dos Santos Saalfeld, S., Martinez, H., Altafini, D., Costa, B., Fedrigo, N., & Tognim, M. (2021). Outbreak of endemic carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)–specific intensive care unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-3. doi:10.1017/ice.2021.98
20. Perez S, Innes GK, Walters MS, et al. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions — New Jersey, February–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1827–1831. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6948e1>

21. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 22(7), 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
22. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*, 13(10), 818–829.
23. Knight S R, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake T M et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score *BMJ* 2020; 370 :m3339 doi:10.1136/bmj.m3339
24. Vekaria, B., Overton, C., Wiśniowski, A. *et al.* Hospital length of stay for COVID-19 patients: Data-driven methods for forward planning. *BMC Infect Dis* 21, 700 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06371-6>

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. . (2020). COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — Case series. *N Engl J Med.*, 2020-2022.
2. Clark R. (1996). Imipenem resistance among *Acinetobacter baumannii*: association with reduced expression of a 33-36 kDa outer membrane proteins. *J Antimicrob Chemother* , 245-251.
3. Grundmann HJ, Towner KJ, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Maher M, Seifert H et al. (1997). Multicentre study using standardised protocols and reagents for evaluation of reproducibility of PCR-based fingerprinting of *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol*, 3071-3077.
4. Joly-Guillou ML, Vallée E, Bergogne-Bérézin E, Philippon A.. (1988). Distribution of B-lactamases and phenotype analysis in clinical strains of *Acinetobacter calcoaceticus* . *J Antimicrob Chemother*, 597-604.
5. Lai CC, W. C. (2020). Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J. Microbiol Immunol Infect.*
6. Marques MB, Waites KB, Mangino JE, Hines BB, Moser SA. (1997). Genotypic investigation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect*, 125-135.
7. Obara M, Nakae T. (1991). Mechanisms of resistance to betalactam antibiotics in *Acinetobacter calcoaceticus*. *J Antimicrob Chemother*, 791-800.
8. Paton R, M. R. (1993). ARI-1: B-lactamase-mediated imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*, 81-82.
9. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R et al . (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.*

10. Susana López, Manuel López-Breaa. (2000). ¿Qué debemos saber acerca de las infecciones por *Acinetobacter baumannii*? *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 153-156.