



**Infección por *Acinetobacter* spp. y resistencia
antimicrobiana en el Hospital General Docente
Enrique Cabrera. 2013-2014.**

Autora: Lic. Mayrelis Rivero Rivero

Tutora: Dra. Dianelys Quiñones, DrC

Asesora: Lic. Yesleisy Santisteban Larrinaga, MsC

**TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL TITULO DE
MASTER BACTERIOLOGÍA-MICOLOGÍA**

La Habana, 2015



**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURI
DEPARTAMENTO DE BACTERIOLOGÍA-MICOLOGÍA**



**Infeción por *Acinetobacter* spp. y resistencia
antimicrobiana en el Hospital General Docente
Enrique Cabrera. 2013-2014.**

Autora: Lic. Mayrelis Rivero Rivero

Tutora: Dra. Dianelys Quiñones, DrC

Asesora: Lic. Yesleisy Santisteban Larrinaga, MsC

**TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL TITULO DE
MASTER BACTERIOLOGÍA-MICOLOGÍA**

La Habana, 2015



*JAMÁS SE DESCUBRIRÍA NADA SI NOS
CONSIDERÁRAMOS SATISFECHOS CON LAS COSAS
DESCUBIERTAS*

(LUCIO ANNEO SÉNECA)

DEDICATORIA

A mi familia por su amor y cariño

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, fuente actualizada de motivación.

A mi hermana, por su infinita dedicación y la perseverancia de que todo se puede.

A mi papá, por ser guía e inspirador.

Mi agradecimiento renovado a mi asesora Yesleisy por su constante estímulo a mis inquietudes.

A mi tutora Dianelys, gracias por el aporte desinteresado de sus conocimientos, gran apoyo y sabias recomendaciones, lo que me ha incentivado para seguir estudiando y divulgar el tema.

Un especial reconocimiento al Doctor Vladimir quien con sus consejos y colaboración, desde sus diferentes saberes en esta especialidad me han permitido insistir y ampliar en este tema.

A todo el colectivo de trabajo del Laboratorio de Microbiología del Hospital Enrique Cabrera particularmente a Julliette, Gisela y Leonor por su especial contribución en mi trabajo.

Gracias a todo el departamento de Bacteriología - Micología por contribuir a mi formación como profesional y en especial a mis profesores de la maestría.

Al departamento de Docencia, gracias por su ayuda.

A mis amigas Zaily, Meiling y Yusleidis por su apoyo incondicional y por su ayuda desinteresada.

A todos mi especial reconocimiento.

ABREVIATURAS

ADC: cefalosporinasa derivada de *Acinetobacter*

CIM: Concentración inhibitoria mínima

CLSI, siglas en inglés: Comité Internacional de Estandarización de Laboratorio Clínico

Complejo *Abc*: complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*

EDTA: Ácido etilendiamino tetraacético

HGD Enrique Cabrera: Hospital General Docente Enrique Cabrera

IAAS: Infecciones asociadas a la atención sanitaria

LNRM/IPK: Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología/Instituto “Pedro Kouri”

LPS: lipopolisacáridos

MBLs: metalo- β -lactamasas

MDR: Multidrogorresistente

OMS: Organización Mundial de la Salud

PDR: Pandrogorresistente

UCI: Unidades de cuidados intensivos

XDR: Extremodrogorresistente

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	4
III. MARCO TEÓRICO	5
III.1. Reseña histórica	5
III.2. Taxonomía	5
III.3. Características del género <i>Acinetobacter</i>	6
III.4. Virulencia y papel patogénico	7
III.5. Factores de riesgo	8
III.6. Epidemiología	9
III.7. Impacto clínico	10
III.8. Resistencia antimicrobiana en el género <i>Acinetobacter</i>	11
III.8-a. Resistencia a los antibióticos betalactámicos	12
III.8-b. Resistencia a los aminoglucósidos	14
III.8-c. Resistencia a las fluoroquinolonas	14
III.8-d. Resistencia a las tetraciclinas y tigeciclina.....	15
III.8-e. Resistencia a la colistina	15
III.9. Definiciones	16
III.10. Tratamiento.....	16
III.11. Prevención y control de infecciones causadas por <i>Acinetobacter</i>	18
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	21
IV.1. Diseño de la investigación.....	21
IV.1.1. Universo	21
IV.1.2. Criterios de inclusión	21
IV.2. Recolección de la información.	21
IV.3. Operacionalización de las variables.....	21
IV.4. Procedimientos y técnicas utilizadas	23
IV.4.a. Conservación de los aislamientos.....	23
IV.4.b. Identificación de especies	23
IV.4.c. Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana <i>in vitro</i>	24
IV.4.c .1. Método de difusión en agar o Bauer –Kirby.....	25
IV.4.c .2. Método epsilométrico E- test.....	26
IV.4.d. Determinación de la actividad de β -lactamasas	26
IV.4.d.1. Detección cualitativa de metalo- β - lactamasa (MBLs) en <i>Acinetobacter</i> spp.....	26
IV.5. Análisis estadístico.....	27
IV.6. Consideraciones éticas	27
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
VI. CONCLUSIONES	40
VII. RECOMENDACIONES.....	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
IX. ANEXOS	

Acinetobacter spp. constituye un patógeno nosocomial de gran relevancia a nivel mundial, por su capacidad para desarrollar resistencia a diferentes antimicrobianos. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal durante el período agosto 2013 - octubre 2014 que incluyó 80 aislamientos clínicos provenientes del Hospital General Docente Enrique Cabrera. Se identificaron las especies mediante pruebas bioquímicas. Se determinó la susceptibilidad a 14 antimicrobianos y la producción de metalo- β -lactamasas. El complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* fue el más prevalente (92,5%), fundamentalmente en muestras de secreción bronquial y sangre. La unidad de cuidados intensivos constituyó el servicio más afectado. Se detectó un porcentaje elevado de resistencia a los betalactámicos (76-94%), carbapenémicos (56%), aminoglucósidos (72,5%), ciprofloxacina (70%) y al trimetoprin/sulfametoxazol (63,8%). La mayor susceptibilidad *in vitro* se observó para la colistina, la doxiciclina y la levofloxacina. El 87,5% de los aislamientos fueron multidrogosresistentes y el 45% extremodrogosresistentes. El 34,6% de aislamientos de *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenémicos produjeron metalo- β -lactamasas. El complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* impacta de forma clínica en el Hospital General Docente Enrique Cabrera. Su resistencia elevada a la mayoría de los antimicrobianos constituye un desafío terapéutico que impone un uso racional de los mismos.

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) constituyen actualmente un importante problema de salud pública de gran trascendencia económica y social a nivel mundial⁽¹⁾. La relevancia sanitaria de estas infecciones está determinada por su incidencia, elevada mortalidad y costos de los servicios de salud⁽²⁾.

La magnitud del problema se agrava con el aumento internacional y gradual de la resistencia a los antimicrobianos lo que amenaza la capacidad de tratar de forma eficaz a los pacientes. Los patógenos resistentes están aumentando de forma alarmante, particularmente, en el área hospitalaria, mientras que las opciones terapéuticas están disminuyendo⁽³⁾. Su importancia es tal que en 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró un problema de salud pública⁽⁴⁾ y en el 2014 publica su primer informe global sobre las amenazas que representa⁽⁵⁾.

Entre los microorganismos Gramnegativos multidrogorresistentes (MDR) se destaca el complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (complejo *Abc*)⁽⁶⁾, el cual ha pasado en los últimos años de ser considerado un microorganismo de poca relevancia clínica a convertirse en un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, constituyendo un verdadero paradigma de las infecciones nosocomiales multirresistentes^(6, 7).

La incidencia de infecciones graves por especies de *Acinetobacter* va en aumento con una elevada morbimortalidad entre las que se citan neumonía asociada a ventilación mecánica, bacteriemia, meningitis, peritonitis e infecciones de piel y tejidos blandos^(7, 8).

Al margen de la problemática epidemiológica al originar brotes epidémicos y grandes endemias, el aspecto más preocupante de este microorganismo es la extraordinaria capacidad que posee para adquirir y acumular determinantes de resistencia de otras bacterias y así, desarrollar resistencia a todos los grupos de antimicrobianos comúnmente utilizados como cefalosporinas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenémicos lo que contribuye a la severidad en las infecciones⁽⁹⁻¹¹⁾.

I. INTRODUCCIÓN

La notificación de infecciones por el complejo *Abc* resistente a los carbapenémicos aumenta de forma considerable siendo un problema terapéutico a nivel global, ya que estos han sido los antibióticos betalactámicos de mayor actividad evadiendo la mayoría de los mecanismos de resistencia bacteriana y, generalmente, suponen el tratamiento de elección en infecciones graves⁽¹²⁾. En Estados Unidos donde el género *Acinetobacter* representa alrededor del 65% de las infecciones causadas por bacilos Gramnegativos multirresistentes, la resistencia a los carbapenémicos se incrementó de un 9% en 1995 a un 40% en el 2004 y esta resistencia es aún mayor en hospitales de Latinoamérica, presentándose entre el 50% y el 70%^(13, 14).

El complejo *Abc* se presenta como causante de brotes emergentes a nivel mundial frecuentes en unidades de cuidados intensivos (UCI), mostrando un incremento en el porcentaje de resistencia en hospitales de Europa, Norte América, Argentina, Brasil, China, Taiwán, Hong Kong, Japón, Corea y Tahití en el Pacífico Sur⁽¹¹⁾. Estos patrones de resistencia varían significativamente entre las diferentes regiones, en algunas áreas se reporta susceptibilidad exclusiva a carbapenémicos, mientras que en otras la resistencia comprende todos los antimicrobianos comercialmente disponibles⁽¹⁵⁾. Esta situación se agrava aún más ante la amenaza inmediata de una reducción en el descubrimiento y el desarrollo de nuevos antibióticos⁽¹⁶⁾.

Cuba no difiere de lo reportado a nivel mundial, varios estudios realizados en el país como el de Carvajal (2012) en el Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología del IPK (LNRM/IPK) y el de Hart y colaboradores (2010) en el hospital Hermanos Ameijeiras, ratifican al complejo *Abc* como uno de los principales agentes causantes de infecciones graves en pacientes ingresados, principalmente, en el servicio de cuidados intensivos y además se evidencia un aumento en los niveles de resistencia de esta especie a los diferentes antimicrobianos. Todo esto genera gran preocupación y alerta sobre la importancia de desarrollar estrategias eficaces de prevención, control y vigilancia epidemiológica^(17, 18).

I. INTRODUCCIÓN

Por todo lo anteriormente expuesto y tomando en consideración la prevalencia del género *Acinetobacter* en el Hospital General Docente Enrique Cabrera (HGD Enrique Cabrera) donde los datos del mapa microbiano muestran a este microorganismo como principal patógeno causante de infecciones nosocomiales se propone caracterizar, desde el punto de vista clínico-microbiológico dichos aislamientos, lo que contribuirá a un mejor control y prevención de estas infecciones, así como a un uso racional de los antimicrobianos usados en la práctica médica.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

- Identificar las especies de *Acinetobacter* causantes de infecciones en pacientes ingresados en el Hospital General Docente Enrique Cabrera en el período 2013-2014.
- Describir la distribución de los aislamientos de *Acinetobacter* spp. según el servicio, así como tipo de muestra.
- Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos identificados en el período de estudio.
- Detectar la presencia de metalo- β -lactamasas en los aislamientos resistentes a carbapenémicos.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

III.1. Reseña histórica

El género *Acinetobacter* incluye cocobacilos Gramnegativos, no fermentadores, que pertenecen a la familia *Moraxellaceae* y se describe, por primera vez, en 1911 por Beijerinck⁽¹⁷⁾. Este género se clasificaba antiguamente bajo unos quince nombres diferentes incluyendo *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *B5W*, *Moraxella glucidolytica* y *Moraxella lwoffii*. En 1954, Brisou y Prévot lo identifican como *Acinetobacter* (del griego akinetos que significa no móvil), con dos especies: *A. calcoaceticus* y *A. lwoffii*⁽⁸⁾. En un estudio publicado en 1968, Baumann y colaboradores concluyen que las diferentes especies anteriormente descritas pertenecían a un solo género, el cual fue catalogado con el nombre de *Acinetobacter*. En 1974, la edición del Manual Sistemático de Bacteriología de Bergey incluye el género *Acinetobacter* con la descripción de una sola especie *Acinetobacter calcoaceticus*^(19, 20).

III.2. Taxonomía

Acinetobacter se ubica dentro de la familia *Moraxellaceae* en el orden Gammaproteobacteria. En 1986, la larga y complicada historia del género fue archivada por Bouvet y Grimont (1986) quienes basados en estudios de hibridación ADN-ADN distinguen 12 grupos o genoespecies, algunos de los cuales, se les dió un nombre formal, que incluye *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. haemolyticus*, *A. junii*, *A. johnsonii*, *A. lwoffii*, y otras no han recibido nombre (genoespecie). Trabajos realizados por Bouvet y Jeanjean (1989), Tjernberg y Ursing (1989) y Nishimura y colaboradores (1988) dan por resultado la descripción más amplia de genoespecies de *Acinetobacter* e incluso que se nombrara la especie *A. radioresistens* que corresponde con *Acinetobacter* genoespecie 12 descrita previamente por Bouvet y Grimont (1986). Más recientemente se describieron 10 especies de *Acinetobacter*, que incluyen tres especies de origen humano *A. parvus*, *A. schindleri*, *A. ursingii* y siete especies aisladas del ambiente: *A. baylyi*, *A. bouvetii*, *A. grimontii*, *A. tjernbergiae*, *A. townneri*, *A. tandoii* y *A. gerner*⁽¹⁹⁾.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

Hasta el momento se identifican más de 32 especies, de las cuales 17 han recibido nombre. De ellas, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter* genoespecie 3 y *Acinetobacter* genoespecie 13TU son genéticamente y fenotípicamente muy similares, por tal motivo se les menciona como complejo *Abc*. Sin embargo, en este grupo se encuentran tres de las especies de mayor relevancia clínica que han estado implicadas en la mayoría de las infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad^(21, 22). En el 2011 Nemec y colaboradores plantean una reciente investigación que la genoespecie 3 y 13TU tienen algún grado de diferenciación fenotípica basada en el crecimiento a diferentes temperaturas y la asimilación de malonato, L-tartrato levulinato o citraconato así que proponen denominar la genoespecie 3 y 13TU como *Acinetobacter pittii* y *Acinetobacter nosocomialis* respectivamente, considerando su relevancia médica⁽²³⁾.

Las especies que se aíslan habitualmente en pacientes hospitalizados son: Especie nº 2 (que corresponde a *Acinetobacter baumannii*), genoespecie 3 y genoespecie 13TU. La especie más comúnmente involucrada en infecciones hospitalarias es *Acinetobacter baumannii*, el cual causa bacteriemia, infección del tracto urinario, infección de la herida quirúrgica y neumonía nosocomial asociada a la ventilación mecánica, especialmente en pacientes ingresados en UCI⁽²²⁾.

III.3. Características del género *Acinetobacter*

Las bacterias del género *Acinetobacter* son bacilos o cocobacilos Gramnegativos, muchas veces dispuestos en parejas. Son catalasa positiva, oxidasa negativos, no esporulados, aerobios estrictos e inmóviles, no fermentadores, algunas cepas pueden utilizar la glucosa oxidativamente o ser inertes y producen kligler alcalino^(20, 24, 25).

Acinetobacter spp. crece bien en medios comunes y sin enriquecimiento, tales como: agar Mc Conkey, agar SS y agar-sangre a pH 7, así como temperaturas entre 37, 41 y 44 °C, lo cual permite entre otras pruebas, identificar especies. Las colonias son elevadas, cremosas, circulares, lisas, opacas, de bordes enteros, de color blanco-grisáceo, con un diámetro de 0,5 a 2 mm⁽²⁴⁾.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

III.4. Virulencia y papel patogénico

A pesar de la amplia investigación sobre la virulencia de este patógeno, poco se conoce acerca de su verdadero potencial patogénico⁽²⁶⁾.

Entre las características que le confiere un carácter patogénico a las cepas del complejo *Abc* se destaca la presencia de cápsula, la producción de enzimas que causan daño a los lípidos celulares y el lipopolisacárido (LPS) que le confiere una función potencialmente tóxica. En este sentido, se considera que el LPS sea probablemente el principal factor responsable de los síntomas observados durante las septicemias por *Acinetobacter* spp. La secreción de proteínas a través de los complejos de transporte asociados a la membrana, ha sido considerada fundamental en los mecanismos de virulencia bacteriana⁽¹¹⁾.

La primera etapa en los procesos infecciosos es la adherencia de estos agentes a las células del hospedero, desempeñada por los pilis y fimbrias⁽²⁰⁾. Una vez que la bacteria desarrolla el pili adquiere la habilidad para formar biopelículas lo que contribuye a la evasión de la respuesta inmune y resistencia a los antimicrobianos^(11, 20) y lo deja expandirse en ambientes en condiciones desfavorables en superficies inanimadas, que puede incluir desde vidrio hasta equipos usados en UCI⁽²⁶⁾.

Otro factor que contribuye a la virulencia de este microorganismo es el sistema asociado a la proteína de membrana externa 38 (OMP 38) y se localiza en la membrana mitocondrial e induce la liberación de citocromo C y del factor inductor de apoptosis al citosol, desencadenando la muerte celular programada⁽¹¹⁾, siendo esta proteína la más abundante en la superficie del patógeno, involucrada en la resistencia al complemento y la formación de biopelículas, dos estrategias claves de supervivencia y virulencia del complejo *Abc*⁽²⁶⁾.

La habilidad de este microorganismo para obtener y utilizar recursos como el hierro es un factor importante en su habilidad para sobrevivir en el hospedero y en el ambiente. Esta especie porta una variedad de moléculas involucradas en la adquisición de dicho elemento, que incluye el sideróforo acinetobactin y también la producción de un sistema de utilización de hemina⁽¹⁷⁾. La presencia

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

de este sistema explicaría en gran medida la potencialidad del complejo *Abc* para desencadenar septicemias⁽¹¹⁾.

Otras proteínas claves que contribuyen a la virulencia del complejo *Abc* incluyen fosfolipasa D y C. Mientras la fosfolipasa D juega un papel importante en la diseminación hematógena, la evasión de la célula epitelial y la patogénesis, la fosfolipasa C aumenta la toxicidad celular y junto con Omp38 y la fimbria, también expresadas en la superficie de la bacteria, contribuye a la adhesión del patógeno^(26, 27).

III.5. Factores de riesgo

Es importante la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de medidas de prevención de colonización e infección. Existen diversos factores asociados con la adquisición de infecciones por *Acinetobacter* spp. que incluyen: factores dependientes del huésped como la edad avanzada, portadores de enfermedades subyacentes graves, falla respiratoria o cardiovascular, cirugía mayor reciente, inmunosupresión, traumatismos mayores o quemaduras^(7, 8, 11, 28) y factores externos como catéteres permanentes, alimentación parenteral, estancia hospitalaria prolongada, soporte mediante ventilación mecánica, uso de dispositivos intravasculares, sonda vesical, tubos de drenaje, exposición a equipamiento médico contaminado y tratamiento antimicrobiano previo con cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenémicos^(7, 28-30).

El uso previo de antimicrobianos se asocia con la colonización e infección por el género *Acinetobacter*, situación que refuerza la necesidad de un uso prudente de los antimicrobianos. Otros factores de riesgo, como la ventilación prolongada y la estadía en UCI, no serían específicos para *Acinetobacter* spp., sino que más bien estarían relacionados a la enfermedad subyacente del paciente. Por ejemplo, diversos factores de riesgo para infecciones del torrente sanguíneo por *Acinetobacter* spp. son indistinguibles de los asociados con bacteriemias debidas a otros bacilos Gramnegativos⁽⁸⁾.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

III.6. Epidemiología

El complejo *Abc* se encuentra ampliamente distribuido en el agua, suelo y alimentos como vegetales, carne y pescado. También se aísla de animales. Forma parte de la microbiota normal, encontrándose en el tracto gastrointestinal, urinario, nasofaringe y en la piel^(26, 31, 32), en particular en regiones húmedas como las axilas e ingle, y hasta un 43% de adultos saludables puede tener colonización de la piel y mucosas, con tasas más altas entre personal de la sanidad y pacientes hospitalizados comparada con la de los pacientes no hospitalizados, especialmente durante los brotes de infección. Se describe que alrededor del 30% de los profesionales de la salud presentan colonización transitoria del complejo *Abc* en las manos, facilitando la colonización cruzada entre pacientes^(31, 33).

Este microorganismo puede sobrevivir en superficies inanimadas por períodos prolongados por su versatilidad de utilizar diferentes fuentes de carbono y crecer en diferentes condiciones de humedad, pH y temperatura^(31, 34).

El complejo *Abc* sobrevive en objetos animados e inanimados. A nivel hospitalario, las fuentes inanimadas más comunes de aislamiento son los equipos de ventilación mecánica, succionadores, colchones, almohadas, humidificadores, barandas de camas, contenedores de agua, tuberías, lavamanos, bombas de infusión, equipos de nutrición, reanimación y de rayos x portátiles. Se reporta una sobrevivencia en superficies secas mayor a 25 días^(31, 35, 36).

La bacteria se puede diseminar a través del aire a distancias cortas mediante gotitas de agua y a través de la descamación de la piel de pacientes que están colonizados, pero el modo de transmisión más común es a través de las manos del personal sanitario^(7, 37).

Este microorganismo difunde fácilmente en el ambiente de pacientes infectados o colonizados y puede persistir en él durante muchos días, un factor que podría explicar su capacidad de causar brotes persistentes en el tiempo y de difícil control⁽³⁸⁾.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

Una vez que el complejo *Abc* es aislado en el ambiente hospitalario, esto representa un riesgo significativo, en particular en la UCI donde los pacientes están crónicamente enfermos. Como la mayor parte de estos pacientes son inmunocomprometidos y tienen una estancia hospitalaria prolongada representan un grupo de alto riesgo para la infección por el complejo *Abc*⁽²⁶⁾.

La limpieza y la desinfección de las habitaciones de los pacientes son fundamentales en la disminución de los brotes y enfatiza el papel del medio hospitalario como reservorio del complejo *Abc*, por tanto es esencial el cumplimiento de las medidas de control de infecciones para prevenir o minimizar las infecciones^(7, 37).

III.7. Impacto clínico

El complejo *Abc* es un patógeno de gran impacto en salud pública y con una importancia clínica elevada debido a su asociación frecuente con infecciones relacionadas con la asistencia médica para la salud, la mayoría de las infecciones cursa con expresión y pronóstico desfavorable debido a su habilidad para desarrollar múltiples mecanismos de resistencia a los principales antibióticos comercialmente disponibles. Es causa de infecciones asociadas a la atención sanitaria y de numerosas epidemias en hospitales de varios continentes, y es responsable de 2 a 10% de todas las infecciones por gérmenes Gramnegativos en unidades de cuidado crítico en Europa y Estados Unidos^(39, 40). La infección o colonización por el complejo *Abc* MDR se asocia con incremento en la mortalidad⁽³³⁾.

Este patógeno afecta, fundamentalmente, a pacientes gravemente enfermos y/o ingresados en UCI sometidos a cirugía, distintos tipos de manipulaciones, procedimientos invasivos, uso previo de antibióticos de amplio espectro e ingresos prolongados^(7, 20, 37).

Acinetobacter spp. causa neumonías, septicemias, endocarditis, meningitis, infecciones urinarias, infecciones de heridas traumáticas (quemaduras, heridas de guerra, tsunamis y quirúrgicas), úlceras cutáneas y oculares, e infecciones asociadas a catéteres intravasculares y a diálisis peritoneal ambulatoria crónica⁽⁴¹⁾. En Estados Unidos, el complejo *Abc* es la novena causa de IAAS, y la tercera causa de neumonía asociada a ventilador⁽⁴²⁾.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

Actualmente, el complejo *Abc* es endémico en los hospitales, dada su capacidad de persistir en el ambiente hospitalario por períodos prolongados y colonizar pacientes y personal de la salud lo que también contribuye a la persistencia de brotes. Puede sobrevivir en superficies inanimadas, como: ventiladores mecánicos, lavamanos, catéteres, colchones^(33, 34, 39).

La morbilidad y la mortalidad atribuibles al complejo *Abc* varían entre 7.8 y 23% para pacientes hospitalizados y entre 10 y 43% para los internados en UCI. La mortalidad cruda reportada en la bibliografía es de 34 a 43%⁽³⁴⁾. La mortalidad 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⁽⁷⁾.

III.8. Resistencia antimicrobiana

El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos es, sin duda, uno de los mayores problemas actuales de salud pública y se disemina rápidamente con alcance global. Esta diseminación se facilita por la poca higiene en los hospitales y por la mayor frecuencia en los viajes, el comercio y la transmisión de las enfermedades⁽¹⁶⁾.

Acinetobacter spp. se dispersa en forma rápida con surgimiento de resistencia extensa para incluso nuevos antimicrobianos. Tienen la capacidad de adquirir resistencia a un paso mucho más rápido que otros microorganismos, esta característica ha sido asociada como una de las causas de su elevada mortalidad^(31, 41).

La resistencia al tratamiento aparece como consecuencia de mecanismos bioquímicos codificados en el cromosoma o por diversos elementos móviles que favorecen la aparición de brotes y añaden mayor gravedad al problema; se reduce la proliferación de microorganismos en la flora humana normal sensibles al medicamento administrado, pero las cepas resistentes persisten y pueden llegar a ser endémicas en el hospital. El uso generalizado de antimicrobianos para tratamiento o profilaxis (incluso de aplicación tópica) es el principal factor determinante de resistencia⁽⁴³⁾. El complejo *Abc* está reconocido como el

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

paradigma de patógeno MDR, extremodrogorresistente (XDR) y últimamente pandrogorresistente (PDR)⁽⁴⁴⁾.

La resistencia a los antibióticos incluye principalmente, la presencia de enzimas inactivadoras de antimicrobianos, limitación del acceso a las dianas bacterianas (debido a disminución de la permeabilidad de la membrana externa causada por pérdida o reducción de la expresión de porinas, sobreexpresión de bombas de eflujo), mutaciones que alteran las dianas o las funciones celulares (alteración en la proteína de unión a la penicilina). Una combinación de varios mecanismos puede estar presente en una misma cepa^(7, 31).

III.8-a. Resistencia a los betalactámicos

Los betalactámicos incluyen varios grupos de antibióticos entre los que se encuentran las penicilinas, las cefalosporinas, los carbapenémicos y los monobactámicos, los que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular de la bacteria⁽²⁰⁾.

Actualmente, el complejo *Abc* es resistente a la mayoría de los betalactámicos, en especial a las penicilinas y a las cefalosporinas. Sin embargo, estudios recientes demuestran que el mecanismo más frecuente de resistencia a los betalactámicos es la sobreexpresión de una cefalosporinasa cromosómica tipo *AmpC*, también denominada cefalosporinasa derivada de *Acinetobacter* (*ADC*, por sus siglas en inglés), la cual se caracteriza por generar un fenotipo de resistencia caracterizado por resistencia a la ampicilina, la cefalotina, la piperacilina, la cefotaxima y a la ceftazidima. La misma se expresa a bajo nivel y en estos casos no confiere resistencia a la ceftazidima. Esta cefalosporinasa está codificada por el gen *AmpC* y la sobreexpresión del gen *bla AmpC*, se asocia a la presencia de una secuencia de inserción (*ISAba1*) en el promotor de dicho gen. La hiperproducción de *AmpC* confiere resistencia a la ticarcilina, a la cefotaxima, a la ceftazidima, el cefepime y al aztreonam sin afectar cefoxitina o los carbapenémicos. Las cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, que no presentan una hiperproducción de *AmpC*, pueden poseer una β -lactamasa de espectro extendido (BLEE). Diversos tipos de BLEE se describen en el complejo *Abc*, entre ellas las tipo PER: PER-1, PER-2, una

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

BLEE tipo oxacilinasas (OXA-37) y otras como CTX-M-2, TEM-92, SHV-5, SHV-12 y VEB-1^(17, 45, 46).

Otro tipo de β -lactamasa producida por el complejo *Abc* es la carbapenemasa que confiere resistencia a los carbapenémicos. Se describen dos tipos de carbapenemasas con base en estudios moleculares. Las primeras son enzimas que poseen un residuo de serina en su sitio activo, razón por la cual se han denominado carbapenemasas tipo serina (oxacilinasas). El segundo grupo son enzimas que en su sitio activo requieren de cationes divalentes, usualmente zinc, como cofactor para su actividad enzimática; éstas últimas son las denominadas metalo- β -lactamasas⁽¹²⁾.

Las carbapenemasas tipo serina de la clase D (oxacilinasas) se han caracterizado principalmente en el complejo *Abc*. El espectro de actividad entre todas las oxacilinasas es bastante similar, puesto que hidrolizan débilmente imipenem y meropenem, no hidrolizan ni cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam, a excepción de OXA 27, y todas son predominantemente penicilinasas con gran poder hidrolítico frente a oxacilina. Además, son inhibidas por el ácido clavulánico, a excepción de OXA 23 que es resistente⁽¹²⁾.

La OXA-51/69 (β -lactamasa cromosómica) en condiciones normales presenta actividad carbapenemasa débil. Sin embargo se ha observado que puede tener lugar una sobreexpresión del gen *bla_{oxa-51}* asociada también a la inserción de IS*Aba1* en el promotor de dicho gen. Además de esta oxacilinasas cromosómica con actividad carbapenemasa, el complejo *Abc* puede adquirir otras oxacilinasas con dicha actividad. Se describen tres grupos: la OXA-23, OXA-24/40 y OXA-58; el primer grupo incluye la OXA-23, OXA-27 y OXA-49; el segundo grupo incluye OXA-24/40, OXA-25, OXA-26 y la OXA-72 y el tercer grupo incluye OXA-58, OXA-96 y OXA-97. Recientemente se describió en Brasil la OXA-143 que presenta un 88% de identidad de aminoácidos con OXA-40^(20, 45).

Es importante considerarlas como potencialmente peligrosas, pues aunque su actividad carbapenemasa es pobre, se incrementa si otros mecanismos de resistencia están presentes (como bombas de eflujo o disminución en la

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

permeabilidad ocasionada por cambios en las porinas o por modificaciones en las proteínas de unión a las penicilinas)⁽¹²⁾.

En relación a las metalo- β -lactamasas se describen tres grupos hasta el momento, IMP con IMP-1-2-4-5-6 y 11, el grupo VIM-1 y 2 y SIM-1 solamente descrita en Corea del sur. Los grupos IMP y VIM le confieren una elevada resistencia a los carbapenémicos (CIM \geq 32 μ g/ml), además, se caracterizan por generar resistencia a todos los betalactámicos excepto el aztreonam⁽⁴⁷⁾. Habitualmente, estas enzimas están asociadas con otros genes de resistencia ubicados en los mismos genes casetes, lo cual les permite ser resistentes a múltiples antibióticos ⁽¹²⁾.

III.8-b. Resistencia a los aminoglucósidos

La resistencia del complejo *Abc* a los aminoglucósidos se debe fundamentalmente a la producción de varias enzimas modificantes. Muchos de los genes que codifican para estas enzimas (fosfotransferasas, nucleotidiltransferasas, N-acetiltransferasas) se encuentran en transposones, los cuales tienen un papel significativo en la diseminación rápida de la resistencia, incluso entre diferentes especies⁽⁴⁶⁾. Otra forma de resistencia a estos antibióticos se produce por metilación del ARN ribosomal 16S en el sitio de unión al antibiótico^(11, 19). Otro mecanismo implicado, es la sobreexpresión de un sistema de expulsión activa codificado en el operón *AdeABC* el cual se relaciona con la disminución en la acumulación de estos antibióticos en el interior de la célula, de modo que el medicamento no puede llegar al sitio diana⁽⁴⁵⁾.

III.8-c. Resistencia a las fluoroquinolonas

Los mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas pueden agruparse en tres categorías:

- 1) Resistencias de tipo cromosómico que dan lugar a mutaciones de los genes *gyr A* y *par C* de la ADN girasa y la topoisomerasa IV dando lugar a las QRDR (región determinante de la resistencia a quinolonas, del inglés "*Quinolone Resistance-Determining Region*").

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

2) Resistencias por alteraciones en la membrana externa bacteriana que disminuyen la penetración intracelular del fármaco. Estas modificaciones se originan en alteraciones de los genes que codifican los canales de las porinas, lo que impide la entrada del antimicrobiano en la bacteria.

3) Resistencias basadas en la expulsión del antibacteriano desde el medio intracelular al extracelular por acción de transportadores endógenos activos ^(11, 19, 20, 48).

III.8-d. Resistencia a las tetraciclinas y tigeciclina

Los principales mecanismos de resistencia a las tetraciclinas y sus derivados reportada para cepas del complejo *Abc* están mediados por las bombas de eflujo y por protección ribosomal. Las bombas de eflujo que expulsan tetraciclinas son codificadas por los genes *tet* (A) y *tet* (B). El gen *tet* (A) se encuentra en el transposón similar a Tn1721 asociado al elemento IS que le confiere resistencia a tetraciclina, pero no a minociclina, un agente con mayor actividad contra el complejo *Abc*. En contraste, las bombas de eflujo tipo AdeABC confieren multiresistencia a todas las tetraciclinas, incluyendo a las tigeciclinas (nuevas tetraciclinas modificadas conocidas como glicilciclinas). La protección ribosomal es mediada por los factores determinantes *tet* (O) y *tet* (M)^(11, 19).

III.8-e. Resistencia a la colistina

En *Acinetobacter* spp. el mecanismo de resistencia para colistina difiere del mecanismo usual en patógenos Gramnegativos. Actualmente, existen dos hipótesis principales, la primera es la pérdida de LPS, y la segunda es una mutación en los genes que codifican a las proteínas PmrA y B, que está relacionado con la expresión aumentada del sistema PmrAB y las alteraciones de secuencia de aminoácido. Aunque la resistencia adquirida de colistina permanezca rara entre los aislamientos clínicos de *Acinetobacter*, algunas especies de este microorganismo parecen poseer resistencia intrínseca para colistina sin resistencia multifármaco⁽⁴⁹⁾. Además otros mecanismos de resistencia como cambios en la expresión de ciertas porinas (OmpW) podrían contribuir a dicha resistencia⁽⁴⁵⁾.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

III.9. Definiciones

Acinetobacter spp. MDR se define como el aislamiento resistente a uno o más agentes en tres o más categorías antimicrobianas.

Acinetobacter spp. XDR se define como el aislamiento que es resistente a uno o más agentes en todas las categorías antimicrobianas excepto en una o dos de ellas.

Acinetobacter spp. PDR se define como el aislamiento resistente a todas las categorías antimicrobianas testadas⁽⁵⁰⁾.

III.10. Tratamiento

Sulbactam

De los inhibidores de β -lactamasas, el sulbactam posee la máxima actividad bactericida intrínseca frente al complejo *Abc*. La dosis óptima de sulbactam recomendada para tratar infecciones serias por complejo *Abc* es 6 g al día en dosis divididas para pacientes con función renal normal. La combinación ampicilina/sulbactam es efectiva en el tratamiento de la infección del torrente sanguíneo, tracto respiratorio y tracto urinario. Actualmente, algunos estudios han demostrado actividad sinérgica de ampicilina/sulbactam con tigeciclina, amikacina, tobramicina e imipenem para tratar complejo *Abc* MDR^(40, 51). Varios estudios han reportado resultados alentadores estimando la eficacia de sulbactam frente a infecciones por el complejo *Abc* y es generalmente aceptado que en los casos de infecciones por *Acinetobacter* susceptibles al sulbactam, este debería ser considerado como la solución terapéutica preferida. Para infecciones por el complejo *Abc* resistentes a carbapenémicos, el sulbactam da la apariencia de ser más eficaz que las polimixinas^(49, 52).

Carbapenémicos

Los carbapenémicos (imipenem, meropenem o doripenem) siguen siendo una de las opciones terapéuticas más importantes para infecciones serias causadas por el complejo *Abc* MDR. Imipenem tiene mayor grado de actividad que meropenem. Mientras que no parece existir ninguna ventaja con el uso del doripenem, cuando se compara con imipenem o meropenem^(17, 51).

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

Aminoglucósidos

La amikacina y la tobramicina son los 2 agentes que conservan actividad frente a aislamientos del complejo *Abc*⁽⁵¹⁾. Dadas las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, normalmente se deben usar en combinación con otros antimicrobianos (excepto en infecciones urinarias)⁽⁷⁾.

Tetraciclinas

La tetraciclina, la minociclina y la doxiciclina están disponibles en infusión intravenosa y la minociclina es aprobada por el Comité de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el uso en infecciones por *Acinetobacter* spp. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* son requeridas para cada aislamiento para demostrar susceptibilidad. La tetraciclina no puede ser utilizada como un marcador sustituto, porque muchos aislados resistentes a la tetraciclina resultan susceptibles para minociclina⁽⁵¹⁾.

Dado que la minociclina tiene un alcance ideal en la sangre, tejido y tiene una penetración notable del sistema nervioso central, parece jugar un papel significativo en enfrentar infecciones causadas por el complejo *Abc* MDR⁽⁵²⁾.

Tigeciclina

Antibiótico del grupo de las glicilciclinas, tiene actividad bacteriostática frente a especies de *Acinetobacter* MDR⁽⁷⁾. Es un derivado semisintético de minociclina e inhibe la subunidad 30S ribosomal. Su ventaja sobre las tetraciclinas es su habilidad para evadir los mecanismos de resistencia específicos contra estas y bombas de eflujo que proveen protección ribosomal y por tanto tiene un espectro más amplio de actividad⁽⁵¹⁾. Tigeciclina, puede ser utilizada como terapia alternativa en infecciones complicadas de la piel, infecciones de tejidos blandos e infecciones intraabdominales y se demuestra su buena actividad *in vitro* contra el complejo *Abc* MDR⁽⁴⁹⁾. Por el movimiento rápido de tigeciclina en tejidos finos tras administración intravenosa, que da como resultado niveles séricos bajos, no es recomendable su uso en el tratamiento de bacteriemia por *Acinetobacter*^(49, 51). Desafortunadamente, el uso de tigeciclina en monoterapia ha sido asociada con un aumento de la mortalidad, efectos desfavorables y surgimiento de cepas resistentes⁽²⁵⁾.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

Rifampicina

En estudios *in vitro* y en los modelos experimentales se ha demostrado que la rifampicina tiene un efecto bactericida frente al complejo *Abc* MDR. Sin embargo, está bien documentado que cuando es usado en monoterapia muestra un desarrollo rápido de resistencia, necesario su combinación con otros antimicrobianos. Algunos estudios indican efecto sinérgico asociando rifampicina con carbapenémicos o tigeciclina pero la combinación más alentadora es el de rifampicina con colistina^(40, 52).

Polimixin

Dadas las limitadas opciones terapéuticas en los últimos años, se han vuelto a utilizar la polimixina B o la polimixina E (colistina) las cuales a causa de su toxicidad renal, había sido uno de los antibióticos menos usados en la práctica clínica. Sin embargo, recientemente, el surgimiento de multirresistencia en bacterias Gramnegativas ha dado como resultado un incremento en su uso. El uso de polimixinas en las infecciones por *Acinetobacter* spp. es clínicamente útil, sin embargo, una dosis acumulada total de colistina parece estar asociada con nefrotoxicidad y en pacientes que requieren tratamiento prolongado, debería ser considerado un posible daño renal. La dosis usual recomendada para adultos con función renal normal es 5 mg/ kg/ día en dos a cuatro dosis⁽⁴⁹⁾.

Diversos estudios observacionales han mostrado tasas de curación o mejoría tras el tratamiento con colistina del 57-77% en pacientes gravemente enfermos con diversas infecciones por complejo *Abc* MDR (incluyendo neumonía, bacteriemia, sepsis, infección intraabdominal e infección del Sistema Nervioso Central)⁽⁷⁾. Dado que la colistina atraviesa la barrera hematoencefálica con dificultad, la administración intraventricular de colistina se recomienda para tratamiento de meningitis por *Acinetobacter*⁽⁴⁹⁾.

III.11. Prevención y control de infecciones causadas por *Acinetobacter*.

El complejo *Abc* es un patógeno oportunista de gran importancia nosocomial, con una habilidad única de manifestar resistencia antimicrobiana. El control de la endemicidad y diseminación de este microorganismo es una prioridad crítica para los centros de salud⁽⁵³⁾.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

En Estados Unidos, los datos reportados por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, el Sistema Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial y la Red Nacional de Seguridad de Asistencia Médica para la Salud refleja un incremento durante la pasada década en las tasas de infecciones causadas por bacilos Gramnegativos MDR donde *Acinetobacter* spp. representa alrededor de un 65% de estos aislamientos⁽¹³⁾.

Las especies de *Acinetobacter* están progresivamente presentes en ambientes hospitalarios, ya sea produciendo epidemias ocasionales o como patógenos endémicos. El control exitoso ha sido reportado en muchas instalaciones de asistencia médica para la salud. Sin embargo, una vez que *Acinetobacter* se haya vuelto endémico, se vuelve difícil erradicarlo del entorno hospitalario. Por esta razón, el temprano reconocimiento, el control agresivo de propagación, y la prevención del establecimiento de cepas endémicas son cruciales⁽⁴⁹⁾.

La aparición de infecciones graves por *Acinetobacter* spp. MDR determina la necesidad de políticas de prevención y control para disminuir la incidencia de infección y colonización, para esto es importante determinar la fuente de infección, establecer medidas de aislamiento, generar guías de uso de antimicrobianos y formación del personal.

A continuación se mencionan algunas medidas:

- Medidas de barrera para prevenir la transmisión cruzada.
- ✓ Identificación precoz de pacientes colonizados.
- ✓ Aislamiento de contacto de los pacientes colonizados e infectados.
- ✓ Agrupación de los pacientes infectados y colonizados.
- ✓ Cumplimiento de desinfección y antisepsia.
- ✓ Lavado de manos. Es la medida más económica, sencilla y eficaz para prevenir infecciones adquiridas en el hospital, su importancia radica en que evita que las manos puedan servir como vehículo para transportar microorganismos. Se puede practicar por medio de la higienización de manos (uso de alcohol glicerinado) o por el lavado de manos.
- ✓ Uso de guantes y batas.
- ✓ Restricción de acceso a la UCI.

III. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

- ✓ Eliminar reservorios ambientales y reducir contaminación ambiental.
- ✓ Bloquear nuevos ingresos a la unidad o cierre de la unidad.
- ✓ Limpieza y desinfección medioambiental.
- ✓ Control de la eficacia de las medidas de control adaptadas.
- Política de antimicrobianos.
- ✓ Utilización restringida de antimicrobianos de amplio espectro especialmente carbapenémicos y, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación.
- ✓ Programas para promover uso de “racional” de antimicrobianos y prevenir la resistencia.
- Formación continua del personal
- ✓ Formación e información del personal sanitario y personal de limpieza sobre *Acinetobacter* spp., su modo de transmisión y los mecanismos de control.
- ✓ Programa de actualización de las normas de higiene.
- Vigilancia
- ✓ La vigilancia pasiva o activa puede identificar pacientes infectados o colonizados por lo que estas intervenciones puede ser implementado y promovidas (las activas)^(13, 33, 49).

Existen numerosos ejemplos de cómo las medidas de control consiguen la erradicación del complejo *Abc* en los brotes epidémicos, pero ninguno en casos de endemia. A pesar de ello, la aplicación de las medidas de control es obligada, porque aunque no erradiquen el complejo *Abc*, sí consiguen reducir las tasas de colonización/infección⁽⁵⁴⁾.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Diseño de la investigación

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el período comprendido entre agosto 2013 y octubre 2014 que incluyeron todos los aislamientos identificados como *Acinetobacter* spp. en el Laboratorio de Microbiología del HGD Enrique Cabrera.

IV.1.1 Universo y muestra

El universo estuvo constituido por 130 aislamientos de *Acinetobacter* spp. previamente identificadas en el HGD Enrique Cabrera, durante el período de estudio y que fueron confirmadas por el LNRM/IPK. De estas 50 no cumplieron con los criterios de inclusión, quedando la muestra constituida por 80 aislamientos clínicos.

IV.1.2. Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los aislamientos viables pertenecientes al género *Acinetobacter* provenientes de muestras clínicas de pacientes ingresados con una estadía hospitalaria mayor de 72 horas.

IV.2. Recolección de la información

Se confeccionó un modelo de recolección de datos, clínicos-epidemiológicos de los aislamientos de *Acinetobacter* spp. que permitió recopilar información necesaria para cumplir los objetivos del estudio (**Anexo I**).

IV.3. Operacionalización de las variables

1. Especies de *Acinetobacter*: cualitativa nominal

Definición: microorganismo (bacteria) aislado con características culturales y bioquímicas correspondientes al género *Acinetobacter* de la familia *Moraxelaceae*.

Escala de clasificación: complejo *Abc*, *A. junnij*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*.

Medida de resumen: frecuencia relativa.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

2. Servicio médico: cualitativa nominal

Definición: servicio médico del hospital que brinda atención especializada.

Escala de clasificación: UCI, Medicina, Ortopedia, Neonatología, Ginecobstetricia, Hematología y otros.

Medida de resumen: frecuencia relativa.

3. Tipo de muestra: cualitativa nominal.

Definición: porción o volumen de cualquier material, incluyendo, entre otros, excreciones, secreciones, sangre y sus componentes, líquidos corporales, tejidos y fluidos tisulares que obtenemos del paciente o portador. Producto patológico. Este término también se conoce como muestra clínica. El tipo de muestra está en dependencia del lugar anatómico donde se recolecta.

Escala de clasificación: secreción bronquial, hemocultivos, catéter, secreción de herida quirúrgica, secreción de absceso, líquido peritoneal y otras.

Medida de resumen: frecuencia relativa.

4. Pruebas de susceptibilidad: cualitativa nominal

Definición: traducción de la respuesta *in vitro* de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos, como factor predictivo de eficacia clínica.

Escala de clasificación:

- Sensible: cuando un aislamiento bacteriano es inhibido *in vitro* por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el éxito terapéutico.
- Intermedio: cuando un aislamiento bacteriano es inhibido *in vitro* por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a un efecto terapéutico incierto.
- Resistente: cuando un aislamiento bacteriano es inhibido *in vitro* por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad de fracaso terapéutico.

Medida de resumen: frecuencia relativa.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

5. Categorización de multirresistencia: cualitativa nominal

Definición: terminología internacional estándar para categorizar la resistencia adquirida de microorganismos causantes de infecciones frente a las drogas antimicrobianas.

Escala de clasificación

- Multidrogorresistente (MDR): aislamiento resistente a uno o más agentes en tres o más categorías antimicrobianas.
- Extremodrogorresistente (XDR): resistente para uno o más antibióticos en todas las familias de antimicrobianos y sensible para al menos dos familias de antimicrobianos.
- Pandrogorresistente (PDR): resistente a todas las categorías antimicrobianas recomendadas.
- Medida de resumen: frecuencia relativa

6. Producción de metalo- β -lactamasa (MBLs): cualitativa nominal

Definición: Las MBLs son enzimas producidas por bacilos Gramnegativos que inactivan los antibióticos carbapenémicos.

Escala de clasificación: Productora, no productora.

Medida de resumen: frecuencia relativa.

IV.4. Procedimientos y técnicas utilizadas

IV.4.a. Conservación de aislamientos

Todos los aislamientos se cultivaron en cuñas de agar nutriente para su transportación al LNRM/IPK donde se conservaron en caldo Triptona Soya (Merck, Alemania) con glicerol al 15% (BDH, Inglaterra) y se congelaron a -70°C (REVCO, EE.UU) hasta su posterior caracterización microbiológica.

IV.4.b. Identificación de especies de *Acinetobacter*

El material biológico conservado se transfirió por estrías a placas de Petri (100 x 13 mm) preparadas con agar Mac Conkey (Biolife, Italia). Se realizó la incubación en aerobiosis a 37°C (Memmet, Alemania) durante 18 a 24 horas.

Al crecimiento obtenido en agar Mac Conkey se le realizó la tinción de Gram (Lab.productos biológicos Finlay, Cuba) para la observación de sus

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

características tintoriales, morfológicas y pureza del cultivo. La identificación de especies se realizó mediante pruebas bioquímicas por el método convencional (**Anexo II**).

Se realizó un segundo pase a agar Mac Conkey y se incubó en aerobiosis a 42°C (Incubadora edelstaHLRost Frei, Alemania) como una de las pruebas de identificación de especies. A partir de este crecimiento, se seleccionó una colonia y se inoculó por punción en medio de agar kligler (Biolife) y se incubó a 37°C durante 18 a 24 horas. Posteriormente se realizó la prueba de oxidasa (BDH) y se inoculó en los medios bioquímicos siguientes: movilidad (Biolife), caldo nitrato (MERCK, Alemania) medio Hugh Leifson OF (Biolife), caldo malonato (OXOID, Inglaterra), agar citrato de Zimmon (OXOID) y arginina (BDH). Todos los tubos se incubaron a 37°C durante 18 a 24 horas.

Las cepas que ofrecieron dudas se identificaron por el sistema “API 20NE” (bioMérieux, Francia) para bacilos Gramnegativos no enterobacterias y no fastidiosos siguiendo las instrucciones del fabricante.

IV.4.c. Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro*.

Se determinó la susceptibilidad frente a 14 antimicrobianos según las recomendaciones del Instituto de Estandarización de Laboratorio Clínico (CLSI por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos(2014)⁽⁵⁵⁾, excepto para la rifampicina que se evaluó según los criterios del comité de antibiograma de la Sociedad Francesa de Microbiología⁽⁵⁶⁾. Se aplicó el método de difusión por disco (Bauer-Kirby) en agar Mueller-Hinton, excepto para la colistina, imipenem, rifampicina y la levofloxacin, cuya susceptibilidad se determinó por E-test⁽⁵⁵⁾(Liofilchem®,Italy).

Antimicrobianos	Contenido del disco o tiras de E test (μg)	Siglas
Piperacilina/tazobactan	100/10 μg	PTZ
Ceftazidima	30 μg	CAZ
Cefotaxima	30 μg	CTX
Ceftriaxona	30 μg	CRO
Imipenem*	0.002 - 32 μg	IMI
Gentamicina	10 μg	GN
Amikacina	30 μg	AK
Ciprofloxacina	5 μg	CIP
Levofloxacina*	0.002-32 μg	LEV
Tetraciclina	30 μg	TE
Doxiciclina	30 μg	DXT
Colistina*	0.016-256 μg	CO
Rifampicina*	0.002 - 32 μg	RD
Trimetoprim/sulfametoxazol	30 μg	SXT

*E-test

Cepas controles: *Escherichia coli* ATCC 35218 (control de calidad discos con inhibidores de β -lactamasas) y *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922 para control de calidad del resto de los discos de antibióticos.

IV.4.c.1. Método de difusión en agar o Bauer-Kirby

Preparación del inóculo.

A partir de un cultivo puro de 18-24 horas de crecimiento en agar Mc Conkey, se seleccionaron de tres a cinco colonias con iguales características morfológicas y se preparó el inóculo en 3 mL de solución salina estéril (Quimefa, Cuba), ajustando la suspensión bacteriana hasta alcanzar una densidad óptica correspondiente a la escala 0,5 de Mac Farland (10^8 - 10^9 UFC).

Antes de transcurrir quince minutos del ajuste del inóculo, se introdujo un hisopo estéril dentro de la suspensión bacteriana y se roto varias veces por las paredes del tubo por encima del nivel del líquido con el fin de eliminar el exceso de inóculo. Las placas preparadas previamente con agar Mueller-Hinton (Oxoid

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Ltd.) se sembraron con el hisopo sobre la superficie del medio en tres direcciones, rotando la placa en un ángulo de 60° cada vez sin dejar zona libre, con el propósito de obtener un cultivo homogéneo. Se colocaron un máximo de seis discos por placa, con la ayuda de una pinza estéril, presionando suavemente sobre la superficie y se incubó a 37°C durante 18-24 horas. Al día siguiente se midieron los diámetros de las zonas de inhibición del crecimiento alrededor de cada disco, dando la categoría de: sensible (S), intermedio (I) o resistente (R) teniendo en cuenta los parámetros establecidos por el método de difusión por disco para *Acinetobacter spp*⁽⁵⁵⁾.

IV.4.c.2. Método epsilométrico E-test.

La preparación del inóculo, el procedimiento de inoculación y los medios de cultivo empleados fueron los mismos que para el método de difusión por disco. Las tiras de E-test se mantuvieron 30 minutos a temperatura ambiente antes de su uso y se colocaron sobre la superficie de los medios de cultivo previamente inoculados. Se determinó como CIM del antibiótico el punto donde la elipse de inhibición del crecimiento bacteriano interceptó la escala de la tira de E-test (de acuerdo a las instrucciones del fabricante). Debido a que esta prueba comprende un gradiente de antimicrobiano continuo, se puede obtener valores de CIM que se encuentran entre dos diluciones, seleccionándose como valor final el valor mayor. Las cepas se incluyeron en la categoría de: sensible (S), intermedia (I) o resistente (R) teniendo en cuenta los parámetros establecidos para el método de microdilución en caldo para *Acinetobacter*⁽⁵⁵⁾.

IV.4.d. Determinación de la actividad de β -lactamasas

IV.4.d.1 Detección cualitativa de metalo- β -lactamasa (MBLs).

Se les realizó a todas las cepas que mostraron resistencia a imipenem. La confirmación del fenotipo productor de MBLs se llevó a cabo mediante el método de aproximación de discos en placas de agar Mueller-Hinton (Oxoid Ltd.) con discos de imipenem, meropenem y EDTA (30 μ g) (Oxoid, Ltd.)⁽⁵⁵⁾.

Interpretación

Cepa productora de metalo- β -lactamasa: un incremento del halo de inhibición hacia los discos de imipenem y meropenem (sinergismo).

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Cepa no productora de metalo- β -lactamasa: donde no se observó incremento de los halos de inhibición hacia los discos de imipenem y meropenem.

IV.5. Análisis estadístico.

Para el análisis de los resultados se confeccionó una base de datos utilizando el programa Microsoft Office Excel 2010 y se representaron en gráficos y tablas, utilizando como medida de estadística descriptiva el porcentaje.

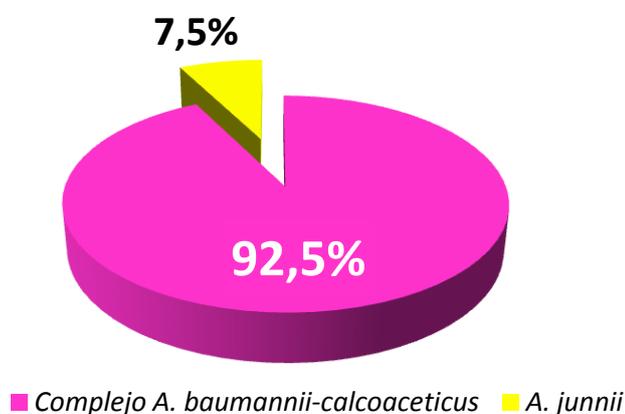
IV.6. Aspectos éticos

Todos los aislamientos pertenecientes al género *Acinetobacter* aislados en el HGD Enrique Cabrera se acompañaron de un modelo de recolección de datos diseñado para este estudio donde se registraron los datos clínico-microbiológicos de cada paciente. La información fue recogida por el personal de Microbiología entrenado del HGD Enrique Cabrera. La misma se utilizó solo con fines investigativos y se conservó confidencialmente por los investigadores (garantizando salvaguardas en soportes electrónicos para evitar pérdidas) y se mantuvo el anonimato al no ser revelada en ningún caso la identidad del paciente.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la actualidad los microorganismos multirresistentes tienen un impacto negativo a nivel mundial, la vigilancia microbiológica es esencial para la contención de los mismos. El género *Acinetobacter* se considera un patógeno oportunista y de gran importancia clínica, capaz de causar infecciones nosocomiales graves por su capacidad para adquirir resistencia frente a los antibióticos de amplio espectro^(20, 42).

La figura 1 muestra la distribución de *Acinetobacter* spp. según especies identificadas.



Fuente: HC y libro de entrada laboratorio

Figura 1. Distribución de aislamientos de *Acinetobacter* spp (n=80) según especies identificadas. Hospital Enrique Cabrera. La Habana, 2013- 2014.

El complejo *Abc* representó la especie más frecuente (92,5%) lo que coincide con varios estudios nacionales e internacionales que la identifican como la de mayor relevancia clínica dentro del género^(17, 57-60).

La prevalencia de este patógeno se debe probablemente a su capacidad para persistir durante largos períodos de tiempo en el ambiente hospitalario, asociado con la producción de biopelícula, soportando condiciones adversas de temperatura y humedad, además de su habilidad para desarrollar resistencia antimicrobiana^(39, 61).

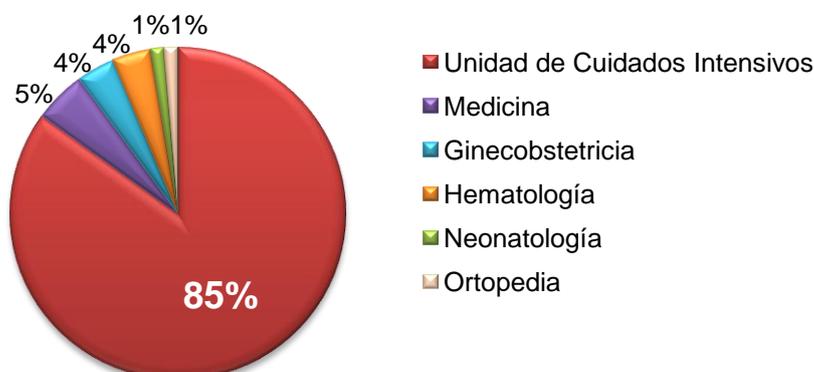
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Acinetobacter jun nii se considera como un patógeno que raramente causa infección en humanos y se asocia principalmente a bacteriemia en prematuros y pacientes oncológicos pediátricos, así como a infección relacionada al catéter en pacientes adultos oncológicos⁽⁶²⁾. En nuestro estudio se encontró esta especie en un porcentaje menor (7,5%) aunque fue causa de infección severa en un recién nacido, lo que concuerda con lo publicado por Hu y colaboradores (2010) y Linde y colaboradores (2002) sobre la ocurrencia de infecciones invasivas por esta especie en niños^(62, 63).

Es relevante, desde el punto de vista clínico, la diferenciación a nivel de especie en el género *Acinetobacter* por el comportamiento diferente que expresan las distintas especies en relación con su morbilidad y sensibilidad a los antimicrobianos siendo mayor en el complejo *Abc*⁽⁶⁴⁾.

Los pacientes atendidos en las unidades de cuidados intensivos tienen un mayor riesgo de infección, en relación a la necesidad de procedimientos invasivos (sonda gástrica, intubación orotraqueal, catéteres intravasculares, sonda vesical), el uso de múltiples antimicrobianos, estancias prolongadas y enfermedades crónicas en los pacientes⁽³⁹⁾.

En la figura 2, se observa la distribución de los aislamientos de *Acinetobacter* spp. caracterizados según servicios afectados, donde se evidencia a la UCI como el servicio hospitalario que aportó un mayor número de aislamientos (85%) lo que requiere de una intensificación de las medidas de prevención y control de las infecciones por *Acinetobacter*.



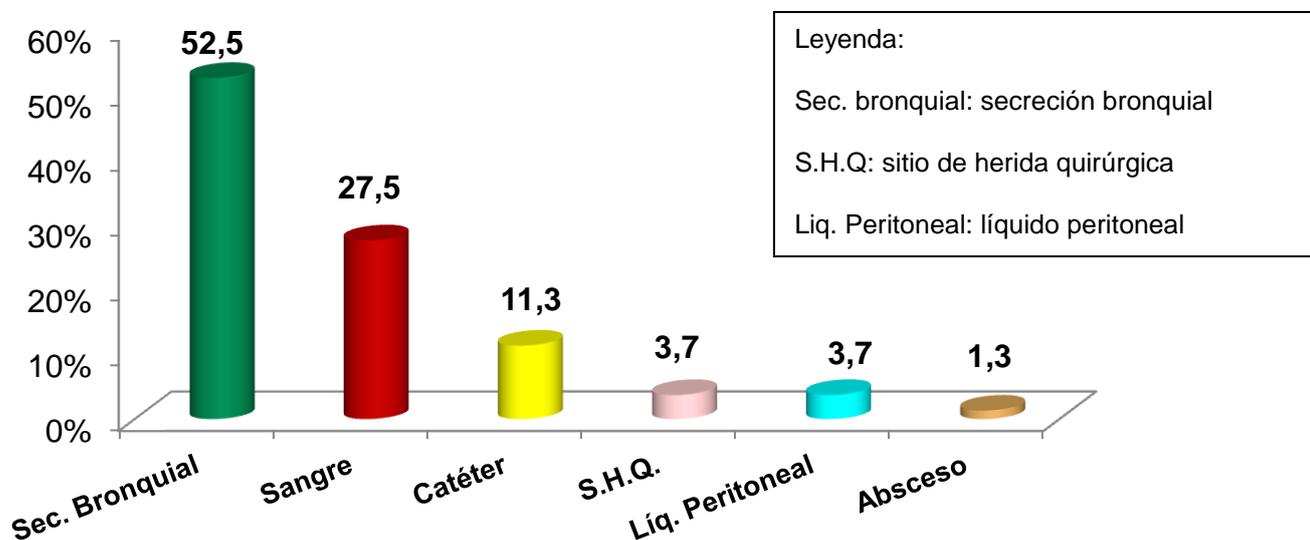
Fuente: HC y libro de entrada laboratorio

Figura 2. Distribución de *Acinetobacter* spp. (n=80) según servicio. Hospital Enrique Cabrera. La Habana, 2013- 2014.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La epidemiología de este patógeno en el HGD Enrique Cabrera no difiere de lo que se conoce en otros hospitales del país, como por ejemplo en el hospital Ameijeiras en la Habana, en el hospital Faustino Pérez en Matanzas donde el complejo *Abc* se aísla mayormente en UCI lo cual se ratifica en los resultados de la vigilancia nacional^(18, 37, 65). Estudios realizados por Biglari y colaboradores en Malasia (2013) y Ansaldi y colaboradores en Italia (2011) notifican una prevalencia elevada de especies de *Acinetobacter* en pacientes ingresados en UCI constituyendo este servicio uno de los más afectados^(66, 67). Ozdem y colaboradores (2011) en Turquía, en un período de 4 años, reportan que un 58,9% de las cepas de *Acinetobacter* spp. procedieron de este servicio⁽⁶⁸⁾.

Las neumonías asociadas a ventilación mecánica e infecciones del torrente sanguíneo son las manifestaciones clínicas más frecuente asociadas a *Acinetobacter* spp⁽²⁹⁾. Los resultados del presente trabajo avalan este impacto clínico de *Acinetobacter* como se observa en la figura 3 donde el mayor número de aislamientos procede de secreciones bronquiales (52,5%) y sangre (27,5%).



Fuente: HC y libro de entrada laboratorio

Figura 3. Distribución de *Acinetobacter* spp. (n=80) según tipo de muestra. Hospital Enrique Cabrera. La Habana, 2013- 2014.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio concuerdan con una investigación realizada por Keen y colaboradores (2010) quienes informan un mayor número de aislamientos en muestras de secreción respiratoria (49%) y sangre (30%)⁽⁶⁹⁾.

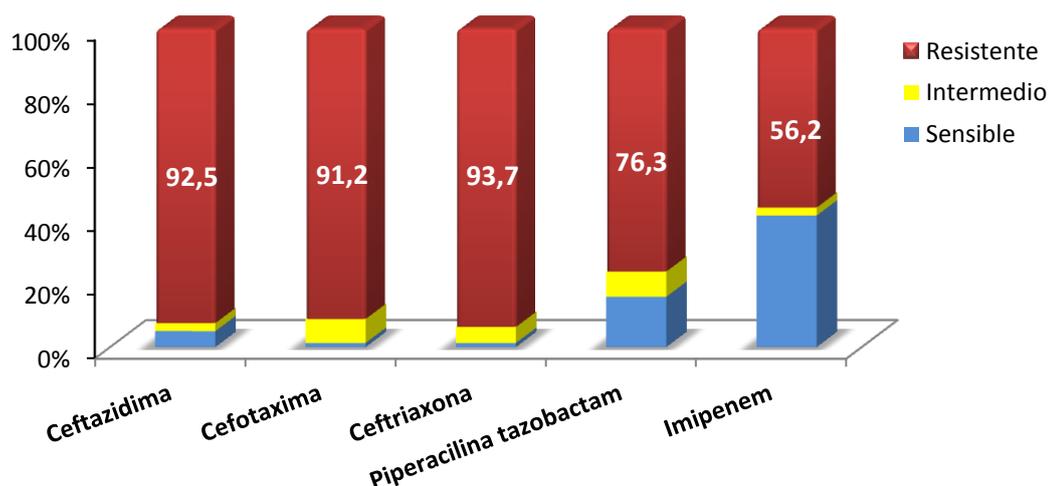
Otro estudio realizado en la India, en el 2012, reporta un elevado porcentaje de muestras biológicas provenientes del tracto respiratorio (76,85%)⁽⁷⁰⁾. Ramírez y colaboradores en una investigación realizada en un hospital de México, en el 2013, notificaron que el 90% del total de cepas de *Acinetobacter* fueron aisladas de cultivos de secreción bronquial y 6% provenían de muestras de catéter⁽³⁴⁾.

En el presente estudio se encontró que el 11,3% de los aislamientos provenían de muestras de catéter lo que está en correspondencia con los datos obtenidos por Arnol en un estudio realizado en Cuba en la provincia de Matanzas donde muestra cifras similares (16,7%)⁽³⁷⁾. Esto demuestra la importancia de la inserción del catéter como factor de riesgo para las infecciones asociadas a estos.

La emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana es considerada actualmente como un fenómeno complejo y creciente a nivel mundial⁽⁴⁾. Las especies de *Acinetobacter* tienen una característica especial por su capacidad de desplegar resistencia a toda clase de antibióticos, así como la de adquirir nuevos determinantes de resistencia lo que dificulta el tratamiento adecuado y contribuye a aumentar la potencial gravedad de la infección⁽¹¹⁾. Su impacto es cada día más frecuente y severo en los hospitales a nivel mundial y se asocia con hospitalización prolongada, aumento de los costos en salud y mayores tasas de mortalidad^(34, 71).

La figura 4 muestra la susceptibilidad de los aislamientos caracterizados durante el período de estudio a los betalactámicos, donde se observan cifras de resistencia alarmantes.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



Fuente: HC y libro de entrada laboratorio

Figura 4. Susceptibilidad de *Acinetobacter* spp. (n=80) frente a los antimicrobianos betalactámicos. Hospital Enrique Cabrera. La Habana, 2013- 2014.

Estos resultados son concordantes con la situación nacional en Cuba según reportes de Quiñones y colaboradores (2012)⁽⁶⁵⁾, así como de otros estudios puntuales en hospitales del país como los desarrollados por Hart y colaboradores (2010) en el hospital Hermanos Ameijeiras y Arnol (2012) en el hospital Faustino Pérez en Matanzas que refieren un 100% y 80% de resistencia para las cefalosporinas, respectivamente^(18, 37).

Estudios realizados por Tripathi y colaboradores (2014) notifican un 100% de resistencia para ceftazidima y cefotaxima⁽⁷²⁾, igual porcentaje refiere Ramirez y colaboradores para cefotaxima y ceftriaxona⁽³⁴⁾.

Resultados similares exhibe un trabajo realizado en Irán (2011) por Peymane y colaboradores, que muestra altos niveles de resistencia para ceftazidima (92%) y cefotaxima (94%). El mismo estudio refleja una elevada resistencia de 89% a la combinación de betalactámicos con inhibidores de β -lactamasas (piperacilina-tazobactam)⁽⁷³⁾. Kim y colaboradores y Parween y colaboradores reportan porcentajes similares (86,1% y 84%, respectivamente) para piperacilina-tazobactam^(74, 75), sin embargo, porcentajes inferiores se notifican en la India (23%)⁽⁷⁶⁾.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estos porcentajes de resistencia a los betalactámicos puede deberse a una cefalosporinasa cromosómica tipo *AmpC*, que constituye el mecanismo de resistencia más frecuente a los betalactámicos (excepto los carbapenémicos). Aunque, también, se describen otros mecanismos que incluyen: alteración de las proteínas de membrana externa que conducen a una disminución de la permeabilidad de la membrana, bombas de eflujo y alteración de las proteínas de unión a penicilina (*PBP*)⁽⁷¹⁾.

Los carbapenémicos juegan un papel importante en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* spp⁽⁷⁷⁾. El incremento de la resistencia a este grupo de antimicrobianos a nivel mundial es una preocupación creciente pues limita drásticamente el alcance de alternativas terapéuticas⁽⁷⁸⁾.

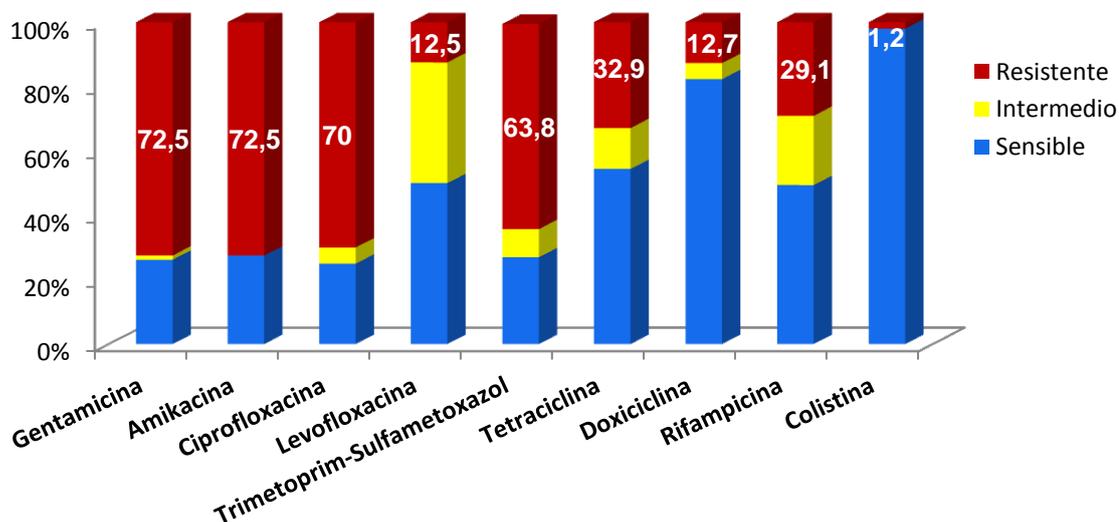
En este estudio se obtuvo una resistencia elevada para imipenem (56,2%) lo que está en correspondencia con los datos obtenidos en investigaciones desarrolladas en Irán (2011) y Brasil (2013) que mostraron un 54% de resistencia^(73, 79). Cifras superiores de resistencia para esta droga se reportan en estudios desarrollados en el año 2013 en Nepal (72%) y Malasia (73%), mientras que en el presente año (2015) en China, se notificaron cifras similares (71,3%)^(66, 80, 81).

La resistencia a carbapenémicos está mayormente asociada con la producción de carbapenemasa tipo oxacilinasas (β -lactamasas clase D), mecanismo más frecuente descrito en este género, y con la producción de metalo- β -lactamasas (β -lactamasas clase B)⁽⁸²⁾. Existen otros mecanismos no enzimáticos que también pudieran explicar la resistencia elevada a esta familia de antibióticos como: alteración de las proteínas de membrana que conducen a una disminución de la permeabilidad de esta y sobreexpresión de bombas de eflujo⁽⁷¹⁾.

En la figura 5 se observan niveles de resistencia elevados para aminoglucósidos (72,5%). Biglari y colaboradores (2011), en Malasia informan que el 70,2% y 62,7% de los aislamientos de *Acinetobacter* spp. fueron resistentes a gentamicina y amikacina, respectivamente⁽⁶⁶⁾. Dash y colaboradores (2013) notifican 76% de resistencia para gentamicina y 61% para amikacina⁽⁷⁶⁾. Otro

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

estudio realizado en la India, refiere porcentajes de resistencia superiores al 80% para ambos antibióticos⁽⁷⁵⁾.



Fuente: HC y libro de entrada laboratorio

Figura 5. Susceptibilidad de *Acinetobacter* spp. (n=80) a otros antimicrobianos. Hospital Enrique Cabrera. La Habana, 2013- 2014.

La resistencia a aminoglucósidos está relacionada con la presencia de enzimas modificantes del antimicrobiano que se encuentran en plásmidos y transposones con fácil diseminación entre las cepas⁽⁸⁾, también se describen otros mecanismos como alteraciones en su sitio diana por pérdida de la membrana externa o presencia de bombas de eflujo, lo que explicaría la resistencia elevada encontrada en este trabajo⁽²⁰⁾.

En relación a la ciprofloxacina, se observó un 70% de aislamientos resistentes lo que concuerda con un estudio realizado por Ozdem y colaboradores (2011) en un hospital en Turquía que refiere altos niveles de resistencia a este antimicrobiano (79%)⁽⁶⁸⁾. Situación similar se reporta en Irán (2011) y la India (2013) con un 85% y 86% de resistencia, respectivamente^(76, 83).

Los quinolonas son agentes antimicrobianos de amplio espectro muy utilizados en la práctica clínica y la resistencia cromosómica está mediada por mutaciones en los genes *gyr A* y *par C*. En América Latina, al igual que en Cuba se ha notificado el incremento de consumo de estos antibióticos en los últimos años lo que pudiera justificar los resultados encontrados en esta investigación^(20, 31).

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La levofloxacin mostró bajos porcentajes de resistencia (12,5%) lo cual es alentador por su uso, principalmente, en infecciones del tracto respiratorio acorde a su farmacocinética. Como se notificó anteriormente estas infecciones fueron las más frecuentes causadas por los aislamientos de *Acinetobacter* spp. caracterizados en el hospital durante el período de estudio por lo que la levofloxacin podría constituir una alternativa terapéutica frente a las mismas.

Otros autores como Peymani y colaboradores (2010) en Irán y Picazo y colaboradores (2006) en España encontraron cifras elevadas de resistencia frente a este antimicrobiano (84% y 75%, respectivamente)^(73, 84).

Un trabajo realizado en Grecia, por Safarika y colaboradores (2015) demostraron sinergismo entre levofloxacin y colistina en el 84.8% de los aislamientos del complejo *Abc* en infecciones respiratorias⁽⁸⁵⁾. Esto constituye un dato de gran utilidad para el planteamiento de nuevos tratamientos de infecciones en el HGD Enrique Cabrera.

La resistencia para trimetoprim- sulfametoxazol fue elevada (63,8%) resultado similar a lo descrito por Monrini y colaboradores (2010) en Irán⁽⁸⁶⁾. También Hun y colaboradores, en una investigación realizada en varios hospitales de Asia, en 2013, reportan tasas altas de resistencia para este antimicrobiano (83%)⁽⁷⁴⁾. Estudios realizados por Custovic y colaboradores en Tuzla (2014) y Ramirez y colaboradores en México (2013) muestran cifras superiores de resistencia en aislamientos de *Acinetobacter* spp. para trimetoprim- sulfametoxazol (94,4% y 96%, respectivamente)^(34, 87). La resistencia a este antimicrobiano es un fenómeno creciente y generalizado y parece estar mediada por la expulsión activa a través de bombas de eflujo, disminución de la permeabilidad y más frecuentemente a la adquisición de genes de resistencia localizados en plásmidos y transposones⁽⁸⁸⁾.

La efectividad de la tetraciclina, también se ha visto afectada en los últimos por el desarrollo de bombas de eflujo y protección ribosomal lo que ha favorecido la diseminación emergente de bacterias resistentes a este grupo de antimicrobianos^(88, 89). Aunque en esta investigación se detectó un 32,9% de resistencia para la tetraciclina, en diferentes regiones se notifican porcentajes más elevados de resistencia como por ejemplo, en Irán, Maleki y colaboradores

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

(2014) reportan un 80%, en Taiwán, Yang y colaboradores (2008) un 82% y en España, Fernández y colaboradores (2013) un 83%^(61, 90, 91). Sin embargo, para la doxiciclina la resistencia fue baja con un 12,7% lo que concuerda con investigaciones realizadas en el LNRM/IPK, Cuba (2012) e Italia (2008)^(17, 92) y revela la eficacia terapéutica de este antimicrobiano frente a los aislamientos estudiados.

La rifampicina es un antibiótico que se introdujo en la práctica clínica en la década de los setenta. El mecanismo de acción de esta droga consiste en la inhibición de síntesis de ácido ribonucleico atacando la subunidad de ARN polimerasa. Esta droga está reservada para el tratamiento de la tuberculosis⁽⁴⁰⁾. Sin embargo debido a las escasas opciones terapéuticas en la actividad frente a *Acinetobacter* spp. la rifampicina se evalúa en diferentes estudios como terapia alternativa frente a la extremodrogoresistencia de este patógeno y aunque su uso de forma combinada ha mostrado buenos resultados se reporta resistencia a esta droga a nivel internacional.

En el presente estudio se observó un 29,1% de resistencia a la rifampicina. En un estudio realizado por Carvajal en el LNRM/IPK notifica porcentajes similares de resistencia (25%)⁽¹⁷⁾. En España, en un estudio multicéntrico, en 2013, se reporta un 30% de resistencia⁽⁶¹⁾, sin embargo, porcentajes superiores se notifican en Italia (75%)⁽⁹³⁾.

La colistina fue descubierta en 1940 y fue un antibiótico muy utilizado entre los años sesenta y ochenta por su gran capacidad bactericida y bajo grado de resistencia bacteriana. Posteriormente se descontinuó su uso clínico debido a su nefrotoxicidad, neurotoxicidad y al surgimiento de antibióticos menos tóxicos. Sin embargo, con la emergencia de patógenos nosocomiales Gramnegativos multirresistentes y la escasez actual de nuevos antibióticos para tratarlos, resurge el uso de la misma en los últimos años^(6, 94-96).

La colistina fue la droga de mayor actividad *in vitro* en el presente trabajo (1,2% de resistencia) y constituye una opción terapéutica muy útil, teniendo en cuenta la elevada prevalencia de aislamientos de *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenémicos. Estos resultados están en concordancia con lo notificado por Mouisoï y colaboradores (2014) en Rumania y Queenan y colaboradores (2012)

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

en Estados Unidos que reportan un 1% y 5% de resistencia respectivamente^(97, 98). Dash y colaboradores (2013) en la India y Custovic y colaboradores (2014) en Tuzla refieren un 100% de sensibilidad para esta droga^(76, 87). Esto también es similar a los resultados de la vigilancia nacional en Cuba donde se evidencia que la colistina es, en la actualidad, la droga más activa frente a aislamientos de *Acinetobacter* que están circulando en el país⁽⁶⁵⁾.

En los últimos años se produce una alarma por la gran dispersión de bacilos Gramnegativos resistentes a los carbapenémicos por producción de carbapenemasas capaces de hidrolizar este grupo de antimicrobianos y que se asocian a elementos genéticos trasferibles⁽⁹⁹⁾. En el género *Acinetobacter* las más frecuente son las carbapenemasas clase D tipo oxacilinasas (OXA 23, OXA 24/40 y OXA 58). Las MBLs (VIM, IMP y SIM) son otro tipo de carbapenemasas que tienen una actividad más potente y aumentan gradualmente su incidencia en los aislamientos de *Acinetobacter* spp. resistentes a carbapenémicos, lo que representa una preocupación terapéutica creciente a nivel mundial^(73, 100). Todo lo anterior motivó a investigar su presencia en los aislamientos resistentes a imipenem circulantes en el HGD Enrique Cabrera.

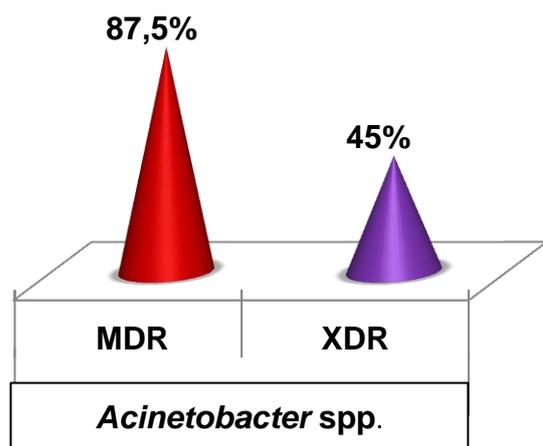
En el presente estudio se detectó un 34,6% de cepas productoras de MBLs en aislamientos resistentes a imipenem lo que ratifica su importancia clínica y aunque ha sido demostrado previamente su presencia en Cuba en estudios realizados en el LNRM/IPK de aislamientos procedentes de diferentes hospitales del país⁽⁶⁵⁾, es importante resaltar que no se habían desarrollado estudios con cepas exclusivas del HGD Enrique Cabrera, esto constituye una alerta por la posibilidad del incremento de la resistencia a los carbapenémicos en el tiempo. En Irán, Peymani y colaboradores (2010) describen un 49% de aislamientos productores de MBLs, mientras que Ferreira y colaboradores (2011), en Brasil y Gupta y colaboradores en el presente año (2015) en la India refieren porcentajes inferiores (10% y 14,4%)^(60, 73, 101).

El uso frecuente de antibióticos contribuye al surgimiento de bacterias MDR que se asocian con las infecciones nosocomiales y altas tasas de morbilidad y mortalidad⁽⁴⁰⁾. La emergencia de resistencia no solo limita el uso de terapias

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

efectivas, sino que también favorece el crecimiento y diseminación de patógenos resistentes⁽⁷¹⁾.

En este estudio se detectó un 87,5% de fenotipo MDR y 45% de fenotipo XDR lo que constituye una alerta por la elevada circulación de cepas resistentes con la consiguiente disminución de las alternativas terapéuticas.



Fuente: HC y libro de entrada laboratorio

Figura 6. Porcentajes de aislamientos de *Acinetobacter* spp. (n=80) multidrogosresistentes y extremodrogosresistentes. Hospital Enrique Cabrera. La Habana, 2013- 2014.

Los resultados obtenidos en la presente investigación son similares a varios reportes realizados en la India (2012-2013), los cuales revelan altos porcentajes de aislamientos de *Acinetobacter* spp. con fenotipo MDR^(70, 102, 103). Ferreira y colaboradores (2011) en Brasil y Dent y colaboradores (2010) en Estados Unidos notifican un 68% y 72% de *Acinetobacter* MDR causante de infecciones nosocomiales, respectivamente^(101, 104).

Singla y colaboradores en la India (2013) refieren un 51% de aislamientos XDR, mientras que, en Irán, Fazeli y colaboradores (2014) reportan un incremento en la prevalencia de infecciones por *Acinetobacter* spp. especialmente XDR (86,9%)^(105, 106).

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Acorde a la política de uso de antibióticos en el HDG Enrique Cabrera, las cefalosporinas, carbapenémicos y aminoglucósidos se prescriben con mayor frecuencia en infecciones graves causadas por microorganismos Gramnegativos en los que se destaca el complejo *Abc*. Este amplio uso de los antibióticos puede haber influido en los porcentajes elevados de resistencia de los mismos desde que se conoce que el uso de antibióticos aunque sea de manera racional puede favorecer la emergencia de resistencia.

A modo de resumen, el género *Acinetobacter* y en especial el complejo *Abc*, constituye un patógeno de gran relevancia clínica en el HGD Enrique Cabrera, como causa de infecciones invasivas, fundamentalmente en pacientes ingresados en la UCI. La baja susceptibilidad a los distintos antimicrobianos, con la circulación de cepas MDR y XDR, demanda de una vigilancia estricta y el refuerzo y cumplimiento de las medidas de prevención y control de estas infecciones para evitar su diseminación y disminuir su incidencia. Además, este constituye el primer trabajo de caracterización microbiológica de aislamientos del género *Acinetobacter* en el HGD Enrique Cabrera con la introducción y aplicación de protocolos de identificación de especies, detección fenotípica de mecanismos de resistencia como producción de metalo- β -lactamasas y detección de β -lactamasas de espectro extendido que permitirá mejorar la vigilancia microbiológica de este paradigmático patógeno nosocomial.

VI. CONCLUSIONES

- El complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* constituye la especie de mayor impacto clínico dentro del género como causa de infecciones nosocomiales en el Hospital General Docente Enrique Cabrera durante el período 2013-2014.
- La unidad de cuidados intensivos constituyó el servicio más afectado, lo que orienta al comité de infecciones del Hospital General Docente Enrique Cabrera a intensificar las medidas de prevención y control de la infección en el mismo.
- El número elevado de aislamientos provenientes de muestras de sangre y secreción bronquial demuestran la importancia del género *Acinetobacter* como causa de infecciones invasivas en pacientes ingresados en el Hospital General Docente Enrique Cabrera.
- La alta resistencia de *Acinetobacter* spp. a los diferentes antimicrobianos reduce las opciones terapéuticas, de forma empírica, a pocos antibióticos como la colistina, la doxiciclina y la levofloxacina, y evidencia la necesidad de reevaluar la política de uso de antimicrobianos en el Hospital General Docente Enrique Cabrera.
- La producción de metalo- β -lactamasas en los aislamientos resistentes a carbapenémicos se avizora como un problema creciente lo que impone su vigilancia sistemática en el Hospital General Docente Enrique Cabrera.

VII. RECOMENDACIONES

- Informar al Comité de infecciones y al Comité farmacoterapéutico del Hospital General Docente Enrique Cabrera sobre la problemática del género *Acinetobacter* en el mismo para:

-Fortalecer el sistema de vigilancia de infecciones nosocomiales con la implementación de nuevas estrategias y reforzar los programas existentes, en aras de controlar y disminuir la diseminación de *Acinetobacter* spp.

-Adecuar la política de prescripción de antibióticos existente en el Hospital General Docente Enrique Cabrera a los resultados de la susceptibilidad aportados por este estudio para controlar la emergencia de cepas multidrogorresistentes y extremodrogorresistentes y lograr una recuperación óptima de los pacientes.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López Méndez L, Pastrana Román I, González Hernández JC, Álvarez Reinoso S, Ramos JFR. Caracterización de las infecciones nosocomiales. Rev Ciencias Médicas. 2013; 17(2):86-97.
2. Guancho Garcell H. Vigilancia de procesos y resultados en la prevención de las infecciones nosocomiales. Rev Cubana Salud Pública. 2011; 37(2):159-61.
3. Tejero R, Causse M, Moreno MA, Solís F, Rodríguez-López F, Casal M. Evaluación de la variabilidad en la sensibilidad de *Acinetobacter baumannii* a tigeciclina en un mismo medio de cultivo con dos métodos de difusión cuantitativos comerciales diferentes. Rev Esp Quimioter. 2012; 25(3):189-93.
4. Lemos EV, Restrepo F, Alvis N, Quevedo E, Cañon O, León Y. Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2011; 30(4):287-94.
5. Abdo Cuza AA. Multirresistencia antimicrobiana en unidades de cuidados intensivos: alerta roja. Rev Cub Med Int Emerg. 2014; 13(4):324-32.
6. Pérez Pedrero MJ, Sánchez Casado M, Rodríguez Villar S. Utilización de la colistina nebulizada en la colonización e infección respiratoria por *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. Rev Med Intensiva. 2011; 35(4):226-31.
7. Hernández Torres A, García Vázquez E, Yagüe G, Gómez Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Rev Esp Quimioter. 2010; 23(1):12-9.
8. Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. Rev Chil Infect. 2005; 22(4):298-320.
9. Montero Sáez A. Problemática clínica de las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistente: Aplicación de un modelo de neumonía experimental en ratón (para optar al Grado en Medicina y Cirugía). Barcelona : Hospital Universitario Bellvitge; 2006.
10. Opazo A, Mella S, Domínguez M, Bello H, González G. Bombas de expulsión multidrogas en *Acinetobacter baumannii* y resistencia a antimicrobianos. Rev Chil Infect. 2009; 26(6):499-503.
11. Zuñiga A, Chávez M, Gómez R, Cabrera C, Corral R, López B. Relación entre virulencia y resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter baumannii*. Biomédica. 2010; 8(14):121-240.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

12. Suarez C, Kattan JN, Guzman AM, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. *Infectio*. 2006;10(2): 85-93.
13. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(1):1-55.
14. Lemos EV, de la Hoza FP, Alvisc N, Quevedo E, Einarson TR, Castañeda C, et al. Costos en pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* en Colombia. *Infectio*. 2013; 17(4):185-92.
15. Peleg AY, Hooper C. Infecciones intrahospitalarias por bacterias gram-negativas. *N Engl J Med*. 2010; 362:1804-13.
16. Moncayo Medina Á. La resistencia a los antibióticos y la falta de interés de la industria farmacéutica. *Infectio*. 2014; 18(2):35-6.
17. Carvajal I. Importancia clínica y susceptibilidad antimicrobiana de *Acinetobacter* spp. causantes de infecciones en hospitales cubanos. IPK, 2010-2011 [En opción al título de Especialista en 1er grado de Microbiología]. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2012.
18. Hart Casares M, Espinosa Rivera F, Halley Posada MdC, Martínez Batista ML, Montes de Oca Méndez Z. Resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de enero a marzo del 2010 en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". *Rev cubana med*. 2010; 49(3):218-27.
19. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(3):538–82.
20. Santiesteban Larrinaga, Y. Infecciones nosocomiales por el género *Klebsiella* y *Acinetobacter* en hospitales pediátricos cubanos y resistencia antibiótica. [En opción al título de master en bacteriología-micología]. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2013.
21. Ko W, Lee N, Su S, Dijkshoorn L, Vaneechoutte M, Wang L, et al. Oligonucleotide Array-Based Identification of Species in the *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* Complex in Isolates from Blood Cultures and Antimicrobial Susceptibility Testing of the Isolates. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(6):2052-9.
22. Zarrilli R, Giannouli M, Popolo AD, Tomasone F. Identification of *Acinetobacter* Genomic Species 13TU by Sequence Analysis of the 16S-23S Gene Space Region. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(4):1281-2.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

23. Nemec A, Krizova L, Maixnerova M, van der Reijden TJ, Deschaght P, Passet V, *et al.* Genotypic and phenotypic characterization of the *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex with the proposal of *Acinetobacter pittii* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 3) and *Acinetobacter nosocomialis* sp. nov. (formerly *Acinetobacter* genomic species 13TU). *Res Microbiol.* 2011; 162(4):393-404.
24. Llop Hernández A, Valdés-Dapena Ma, Zuaso Silva J. Microbiología y parasitología médica. Tomo III. Cap 30, p 630-633. Ed ECIMED. C Habana 2001.
25. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM. Infections Caused by *Acinetobacter baumannii* in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Oncol.* 2014; 4(186):1-10.
26. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*. *Virulence.* 2012; 3(3):243-50.
27. López Rojas R, Smani Y, Pachón J. Treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection by blocking its virulence factors. *Expert Rev Anti Infect.* 2013; 11(3):231-3
28. Laurie Barclay M. Revisión del tratamiento de la infección por *Acinetobacter baumannii*. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8:751-62.
29. Muñoz-Pnce L, Weinstein R. Infecciones por *Acinetobacter*. *Rev Chil Infect.* 2008; 25(5):397-9.
30. Naas T, Coignard B, Carbonne A, Blanckaert K, Bajolet O, Bernet C, *et al.* VEB-1 Extended-Spectrum β -Lactamase-producing *Acinetobacter baumannii*, France. *Emerging Infectious Diseases.* 2006; 12(8):1214-22.
31. Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug Resistant *Acinetobacter*. *J Glob Infect Dis.* 2010; 2(3):291-304.
32. Fournier PE, Richet H. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clinical Infectious Diseases.* 2006; 42(5):692-9.
33. Aguirre Avalos G, Mijangos Méndez JC, Amaya Tapia G. Bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010; 48(6):625-34.
34. Ramírez Sandoval MLP, Aranza Aguilar JL, Varela Ramírez MA, García González A, Vélez Castro G, Salcedo Romero R, *et al.* Brote de infección nosocomial de vías respiratorias bajas por *Acinetobacter baumannii* en un servicio de Medicina Interna de un hospital general de la Ciudad de México. *Med Int Mex.* 2013; 29(3):250-6.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

35. Díaz Jiménez V. *Acinetobacter baumannii*: actualidades. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2010; 23(92):104-5.
36. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clinical Infectious Diseases. 2008; 46(8):1254-63.
37. Arnol, M. Infección por *Acinetobacter* spp. en Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández de Matanzas. 2011-2012 [En opción al título de Especialista en 1er grado de Microbiología]. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2012.
38. Salazar E, Nieves B. *Acinetobacter* spp.: Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos. Rev Soc Ven Microbiol. 2005; 25(2):178-91.
39. Yomayusa N, Suárez IC, Hernández P, Gaitán H, Hernando A, Ibáñez M, et al. Caracterización de un brote de infección por *Acinetobacter baumannii* en una unidad de cuidado crítico en Bogotá, Colombia. Asociación Colombiana de Infectología. 2008; 12(1):237-47.
40. Medeiros M, Lincopan N. Oxacillinase (OXA)-producing *Acinetobacter baumannii* in Brazil: clinical and environmental impact and therapeutic options. J Bras Patol Med Lab. 2013; 49(6):391-405.
41. Serrano MG. *Acinetobacter baumannii*. Un oportunista fuera de lugar? Med Clin. 2011; 138(5):204-6.
42. García Ortega L, Arch O, Pérez Canosa C, Lupión C, González C, Rodríguez Baño J. Control measures for *Acinetobacter baumannii*: a survey of Spanish hospitals. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(1):36-8.
43. Rodríguez Camacho E, Díaz García B. Infecciones/colonizaciones por Gérmenes Multirresistentes. Galicia Clin. 2014; 75(1):17-21.
44. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant gram-negative bacilli in Europe. Eurosurveillance. 2008; 13(47):5437-53.
45. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gram negativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(10):726-36.
46. Lee K, Yong D, Hoon Jeong S, Chong Y. Multidrug-Resistant *Acinetobacter* spp.: Increasingly Problematic Nosocomial Pathogens. Yonsei Med J. 2011; 52(6):879-91.
47. Lim YM, Seong SK, Kim J. Distinct Antimicrobial Resistance Patterns and Antimicrobial Resistance-Harboring Genes According to Genomic Species of *Acinetobacter* isolates. J Clin Microbiol. 2007; 45(3):902-5.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

48. Youn Sung J, Chul Kwon K, Hyun Cho H, Hoe Koo S. Antimicrobial Resistance Determinants in Imipenem-nonsusceptible *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* Complex Isolated in Daejeon, Korea. Korean J Lab Med. 2011; 31(4):265-70.
49. Kim UJ, Kim HK, An JH, Cho SK, Park KH, Jang HC. Update on the Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. Chonnam Med J. 2014; 50(2):37-44.
50. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012; 18(3):268-81.
51. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* Infections. Clinical Infectious Diseases. 2010; 51(1):79-84.
52. Neonakis IK, Spandidos DA, Petinaki E. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a review. International Journal of Antimicrobial Agents. 2011; 37(2):102-9.
53. Rodríguez-Baño J, García L, Ramírez E, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Fernández Cuenca F, *et al.* Control de *Acinetobacter baumannii* durante un período prolongado en toda una institución de salud, a través de la aplicación de un "Bundle". J Infect Control. 2009; 37:715-22.
54. Cisneros JM, Pachón G. *Acinetobacter baumannii*: un patógeno nosocomial de difícil control. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(5):221-3.
55. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
56. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2010 [consultado 14 de Octubre 2013]; Paris, France: Société Française de Microbiologie:[Available from: <http://www.sfm-microbiologie.org>].
57. Choi JY, Ko EA, Kwon KT, Lee S, Kang CI, Chung DR, *et al.* *Acinetobacter* spp. isolates from emergency departments in two hospitals of South Korea. Journal of medical microbiology. 2014;63(10):1363-8.
58. Shrestha M, Khanal B. *Acinetobacter* species: phenotypic characterization and antimicrobial resistance. Journal of Nobel Medical College. 2013; 2(1):43-8.
59. Rit K, Saha R. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection and their susceptibility patterns in a tertiary care hospital. Niger Med J. 2012; 53(3):126-8.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

60. Gupta N, Gandham N, Jadhav S, Mishra R. Isolation and identification of *Acinetobacter* species with special reference to antibiotic resistance. *J Nat Sc Biol Med.* 2015; 6(1):159-62.
61. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, *et al.* Actividad de 18 agentes antimicrobianos frente a aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*: segundo estudio nacional multicéntrico (proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31(1):4-9.
62. Linde H-J, Hahn J, Holler E, Reischl U, Lehn N. Septicemia Due to *Acinetobacter junii*. *Journal of Clinical Microbiology.* 2002; 40(7):2696-7.
63. Hu J, Robinson J. Systematic review of invasive *Acinetobacter* infections in children. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010; 21(2):83-8.
64. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. *Acinetobacter baumannii*: ¿debemos seguir prestando atención? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31(1):1-3.
65. Quiñones D. National Surveillance Program of *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* and *Enterococcus* spp. in Cuba. *The APUA Newsletter.* 2012; 30(3):7-10.
66. Biglari S, Hanafiah A, Ramli R, Rahman MM, Khaithir TMN. Clinico-epidemiological nature and antibiotic susceptibility profile of *Acinetobacter* species. *Pak J Med Sci.* 2013; 29(2):469-73.
67. Ansaldi F, Canepa P, Bassetti M, Zancolli M, Molinari M, Talamini A, *et al.* Sequential outbreaks of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units of a tertiary referral hospital in Italy: combined molecular approach for epidemiological investigation. *The Journal of Hospital Infection.* 2011; 79(2):134-40.
68. Ozdem B, Gürel F, Celikbilek N, Balıkçı H, Açıkgöz Z. Antibiotic resistance profiles of *Acinetobacter* species isolated from several clinical samples between 2007-2010. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):526-34.
69. Keen EF, Murray CK, Robinson BJ, Hospenthal DR, Co EMA, Aldous WK. Changes in the Incidences of Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Organisms Isolated in a Military Medical Center. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2010; 31(7):728-32.
70. Mathai A, Oberoi A, Madhavan S, Kaur P. *Acinetobacter* infections in a tertiary level intensive care unit in northern India: epidemiology, clinical profiles and outcomes. *J Infect Public Health.* 2012; 5(2):145-52.
71. Vanegas Munera JM, Roncancio Villamil G, Jimenez Quicedo JN. *Acinetobacter baumannii*: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. *CES Medicina.* 2014; 28(2):233-46.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

72. Tripathi PC, Gajbhiye SR, Agrawal GN. Clinical and antimicrobial profile of *Acinetobacter* spp.: An emerging nosocomial superbug. *Adv Biomed Res.* 2014; 3(1):13.
73. Peymani A, Nahaei MR, Farajnia S, Hasani A, Mirsalehian A, Sohrabi N, *et al.* High Prevalence of Metallo-b-Lactamase-Producing *Acinetobacter baumannii* in a Teaching Hospital in Tabriz, Iran. *Jpn J Infect Dis.* 2011; 64(1):69-71.
74. Kim D, Choi J, Kim H, Kim SH, Chung DR, Peck KR. Spread of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Global Clone 2 in Asia and AbaR-Type Resistance Islands. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013; 57(11):5239-46.
75. Perween N, Sehgal S, Prakash SK. Geographical Patterns in Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter* in Clinical Isolates. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(4):10-2.
76. Dash M, Padhi S, Pattnaik S, Mohanty I, Misra P. Frequency, risk factors, and antibiogram of *Acinetobacter* species isolated from various clinical samples in a tertiary care hospital in Odisha, India. *Avicenna J M.* 2013; 3(4):97-102.
77. Kishii K, Kikuchi K, Yoshida A, Okuzumi K, Uetera Y, Yasuhara H, *et al.* Antimicrobial susceptibility profile of *Acinetobacter* species isolated from blood cultures in two Japanese university hospitals. *Microbiology and Immunology.* 2014; 58(2):142-6.
78. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(9):826-36.
79. Siqueira VLD, Cardoso RF, Falleiros de Pádua RA, Caleffi-Ferracioli KR, Helbel C, Barreto Santos AC, *et al.* High genetic diversity among *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in a public hospital in Brazil. *Braz J Pharm Sci.* 2013; 49(1):49-56.
80. Mishra SK, Rijal BP, Pokhrel BM. Emerging threat of multidrug resistant bugs-*Acinetobacter calcoaceticus baumannii* complex and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Res Notes.* 2013; 6:98.
81. Wang D, Ma L, Wu Z, Li M, Li X, Zhang W, *et al.* Identification and characteristics of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in surgical wards in a Chinese university hospital. *Infectious Diseases.* 2015; 47(3):182-6.
82. Bonnin RA, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clone, France. *Emerging infectious diseases.* 2013; 19(5):822-3.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

83. Vahdani P, Yaghoubi T, Aminzadeh Z. Hospital Acquired Antibiotic-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Infections in a 400-Bed Hospital in Tehran, Iran. *Int J Prev Med*. 2011; 2(3):127-30.
84. Picazo J, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F y Grupo VIRa. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRa. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24(10):617-28.
85. Safarika A, Galani I, Pistiki A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Time?kill effect of levofloxacin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: synergism with imipenem and colistin. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015; 34(2):317-23
86. Moniri R, Farahani RK, Shajari G, Shirazi, M. N, Ghasemi A. Molecular Epidemiology of Aminoglycosides Resistance in *Acinetobacter* spp. with Emergence of Multidrug-Resistant Strains. *Iran J Public Health*. 2010; 39(2):63-8.
87. Custovic A, Smajlovic J, Tihic N, Hadzic S, Ahmetagic S, Hadzagic H. Epidemiological Monitoring of Nosocomial Infections Caused by *Acinetobacter Baumannii*. *Med Arch*. 2014; 68(6):402-6.
88. Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(2):122-30.
89. Castanheira M, Mendes RE, Jones RN. Update on *Acinetobacter* Species: Mechanisms of Antimicrobial Resistance and Contemporary *In Vitro* Activity of Minocycline and Other Treatment Options. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(6):367-73.
90. Maleki MH, Sekawi Z, Soroush S, Azizi-Jalilian F, Asadollahi K, Mohammadi S, *et al*. Phenotypic and genotypic characteristics of tetracycline resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from nosocomial infections at Tehran hospitals. *Iran J Basic Med Sci*. 2014; 17(1):21-6.
91. Yang CH, Shaoyung L, Su PW, Yang CS, Chuang LY. Genotype and Antibiotic Susceptibility Patterns of Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Isolates in Taiwan. *Microbial Drug Resistance*. 2008; 14(4):281-8.
92. Mezzatesta ML, Trovato G, Gona F, Nicolosi VM, Nicolosi D, Carattoli A, *et al*. *In vitro* activity of tigecycline and comparators against carbapenem-susceptible and resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Italy. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2008; 7:4.
93. Principe L, D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca PA. *In vitro* activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Antimicrob*. 2009; 8:18.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

94. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(7):1607-15.
95. Álvarez Marín R, Gil Bermejo JM, Cisneros JM. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Current Treatment Options in Infectious Diseases.* 2014; 6(4):409-24.
96. Herrera ME, Mobilia LN, Posse GR. Sensibilidad de *Acinetobacter* a la colistina evaluada mediante los métodos de predifusión y de concentración inhibitoria mínima. Detección de aislamientos heterorresistentes. *Rev argent microbiol.* 2011; 43(2):115-9.
97. Moisoiu A, Ionita M, Sarbu L, Stoica C, Grigoriu L. Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens in the "Marius Nasta" Pneumology Institute, Bucharest. *Pneumologia.* 2014; 63(2):109-11.
98. Queenan A, Pillar C, Deane J, Sahm D, Lynch A, Flamm R, *et al.* Multidrug resistance among *Acinetobacter* spp. in the USA and activity profile of key agents: results from CAPITAL Surveillance 2010. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 73(3):267-70.
99. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(7):524-34.
100. Zarrilli R, Pournaras S, Giannoulia M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2013; 41(1):11-9.
101. Ferreira AE, Marchetti DP, Cunha GRD, Oliveira LMD, Fuentefria DB, Bello AGD, *et al.* Molecular characterization of clinical multiresistant isolates of *Acinetobacter* spp. from hospitals in Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44(6):725-30.
102. Sinha N, Agarwal J, Srivastava S, Singh M. Analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter* from a tertiary care setting in North India. *Indian J Med Microbiol.* 2013; 31(1):60-3.
103. Sivaranjani V, Umadevi S, Srirangaraj S, Kali A, Seetha K. Multi-drug resistant *Acinetobacter* species from various clinical samples in a tertiary care hospital from South India. *Australas Med J.* 2013; 6(12):697-700.
104. Dent L, Marshall D, Pratap S, Hulette R. Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a city hospital. *BMC Infectious Diseases.* 2010; 10(1):190-6.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

105. Singla P, Sikka R, Deep A, Seema, Chaudhary U. Pattern of antimicrobial resistance in clinical isolates of *Acinetobacter* species at a tertiary level health care facility in northern India. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2013; 2(2):159-65.
106. Fazeli H, Rad TM, Esfahani BN, Pouredad A, Akbari M. Risk factors and prevalence of high resistant *Acinetobacter* spp. among hospitalized patients. *J Res Med Sci*. 2014; 19(5):480-1.

IX. ANEXOS

Anexo I. Modelo de recolección de datos

Nombre del Hospital: _____

Número de entrada de la muestra: _____ Fecha: _____

1. Nombre del paciente: _____

2. No. HC: _____

3. Diagnóstico clínico del paciente: _____

4. Área de hospitalización (Unidad o servicio):

5. Fecha de cultivo microbiológico: ____/____/____

6. Días de estadía hospitalaria: _____

7. Tipo de muestra: _____

8. Resultados microbiológicos:

Identificación de especie: _____

Susceptibilidad antimicrobiana:

9. Otros datos de interés:

Anexo II. Tabla de identificación de especies de *Acinetobacter*

Especie	Crec. MC 37°C	Kligler	Oxidasa	Movilidad	Crec. 42°C	R.Nitrato-Nitrito	OFO glucosa	OFF glucosa	Malonato	Citrato	Arginina	Hemolisis AS
ComplejoAbc	Si	I	Neg	Neg	Si	Neg	O	NF	Pos			
<i>A. iwoffii</i>	Si	I	Neg	Neg	No	Neg	-	-	-	Neg	Neg	Neg
<i>A. haemolyticus</i>	Si	I	Neg	Neg	No	Neg	-	-	-	Pos	Pos	alfahemol
<i>A. johnsonii</i>	Si	I	Neg	Neg	No	Neg	-	-	-	Pos	Pos	Neg
<i>A. junni</i>	Si	I	Neg	Neg	Si	Neg	No	NF	Neg	-	-	-

Tomado de: Manual de Procedimientos en Bacteriología Médica. MINSAP. 2005. Nicaragua.