

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**“Caracterización molecular, clínica y epidemiológica de las infecciones por el complejo *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapénemicos en niños. Estudio ambispectivo 2017-2022”**

**POR**

**DR. JOSÉ IVÁN CASTILLO BEJARANO**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTORADO EN MEDICINA**

**FEBRERO 2023**

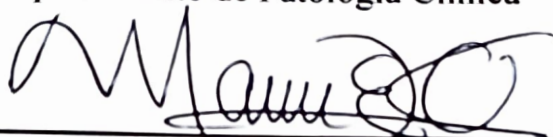
**CARACTERIZACIÓN MOLECULAR, CLÍNICA Y  
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES POR EL COMPLEJO  
ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE A  
CARBAPENÉMICOS EN NIÑOS. ESTUDIO AMBISPECTIVO 2017-  
2022**

**Aprobación de la Tesis:**



---

Dr. C. Néstor Guadalupe Casillas Vega  
Director de Tesis  
Departamento de Patología Clínica




---

Dr. Med. Manuel Enrique de la O Cavazos  
Co-Director de Tesis  
Jefe del Departamento de Pediatría



---

Dr. C. Jorge Llaca Díaz  
Miembro



---

Dr. C. Amador Flores Aréchiga  
Miembro



---

Dr. Med. Bárbara Gabriela Cárdenas del Castillo  
Miembro



---

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **DEDICATORIA**

A mi Familia, pilar de mi formación.  
A mis Suegros por hablar el lenguaje del amor a través del tiempo.  
A mi amada Esposa e Hija, mi vida entera.

## TABLA DE CONTENIDO

Capitulo I Resumen.....	6
Capitulo II Marco teórico.....	8
Capitulo III Objetivos e hipotesis.....	14
Capitulo IV Material y métodos.....	16
Capitulo V Resultados.....	28
Capitulo VI Discusión.....	30
Capitulo VII Conclusión.....	36
Capitulo VIII Bibliografía.....	37
Capítulo IX Anexos.....	45

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. – Primers para la identificación de genes de resistencia.....	19
Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los casos de infección por el complejo <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	45
Tabla 3. Diagnóstico clínico y características microbiológicas de las infecciones por el complejo <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	46
Tabla 4. Genes de resistencia a carbapenémicos detectados en los casos de infección por el complejo <i>A. baumannii</i> .....	46

## Capítulo I. Resumen

**Introducción:** *Acinetobacter baumannii* es una amenaza para la salud pública debido a la alta prevalencia de cepas multidrogoresistentes <sup>1-3</sup>. Actualmente la información disponible sobre las características moleculares de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (AB-RC) en niños es escasa.

**Objetivo:** Describir la caracterización clínica y molecular de las infecciones por AB-RC.

**Material y método:** Estudio observacional, descriptivo, ambispectivo, realizado durante el periodo 2017-2022. Se recabaron datos clínicos y demográficos de expedientes clínicos. Para la identificación de las cepas se utilizó espectrometría en masas, mientras que los puntos de corte para resistencia a antibióticos fueron basados en CLSI. La caracterización molecular fue realizada mediante reacción en cadena de la polimerasa. El análisis de datos se realizó con el software R.

**Resultados:** 21 infecciones por AB-RC documentadas, 76% femenino. De acuerdo con los grupos de edad, el 62% fueron neonatos. La mediana de estancia hospitalaria fue de 37 días. 64% de las cepas fueron de secreción bronquial. Resistencia superior al 60% en la mayoría de los grupos de antibióticos. Todos los aislamientos fueron positivos para los genes bla<sub>OXA-24</sub>, seguido de bla<sub>IMP</sub> (48%).

**Conclusiones:** Nuestro estudio demostró una alta proporción de infecciones neonatales, alta prevalencia de resistencia a antibióticos, y la co-detección de genes en las cepas resistentes a carbapenémicos.

**Palabras claves:** Complejo *Acinetobacter baumannii*, bacteriemia, neumonía, resistencia bacteriana

## Capítulo II. Marco teórico.

### 1. Antecedentes

*Acinetobacter* spp. son cocobacilos Gram-negativos no fermentadores de glucosa, sin motilidad, no fastidiosos, catalasa positivos, oxidasa negativos y aerobios. Debido a la cercanía genómica de las especies, es difícil distinguir a la taxonomía de *Acinetobacter* mediante métodos fenotípicos<sup>1</sup>.

Entre las especies de *Acinetobacter*, *Acinetobacter baumannii* es el miembro más importante. Este cocobacilo Gram-negativo, aerobio, ha emergido como una amenaza para la humanidad debido a la alta prevalencia de cepas multidrogoresistentes (MDR)<sup>2,3</sup>. La gran mayoría de estas infecciones ocurre en las unidades de terapia intensiva y representan hasta el 20% de las causas de infecciones asociadas a los cuidados de la salud (IAAS) a nivel mundial<sup>4,5</sup>.

La Organización Mundial de la Salud realizó en el 2014 una lista de patógenos que representan una amenaza para la humanidad, donde *A. baumannii* es la amenaza número 1 dentro del grupo ESKAPE (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecium*)<sup>6,7</sup>. De acuerdo con las categorías del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades durante el 2017 se documentaron 8,500 infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (A.



*baumannii*-RC) con un costo total de atención hospitalaria de 281 millones de dólares<sup>8</sup>.

*A. baumannii* produce intrínsecamente  $\beta$ -lactamasas, las cuales confieren resistencia a algunas cefalosporinas y pueden adquirir nuevos genes de resistencia a carbapenémicos. Un reporte de la CDC europea del 2016 describió una prevalencia de *A. baumannii* con resistencia combinada a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos en el 43.3% de los casos. En Brasil, la resistencia a carbapenémicos ha incrementado considerablemente de 12.6% a 71% durante el periodo de 1997-2010, este aumento es equiparable con lo descrito en otros países de América del Sur<sup>9-16</sup>.

Las carbapenemasas son enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico de los carbapenémicos. Las  $\beta$ -lactamasas de la clase D conocidas como oxacilinasas ( $bla_{OXA}$ ) son un grupo de enzimas que incluyen más de 500 miembros, con múltiples variables en las secuencias de aminoácidos y en los perfiles de hidrolización. Estas enzimas confieren resistencia a las amino penicilinas y carboxipenicilinas, además de una gran parte de los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas<sup>17</sup>. Actualmente se han descrito 12 subgrupos filogenéticos de carbapenemasas de la clase D. Las carbapenemasas tipo  $bla_{OXA}$  tienen una alta prevalencia entre las especies de *Acinetobacter*, presentan una capacidad menor de inhibir in vitro a los carbapenémicos en comparación con otras carbapenemasas de las clases A o B,. Mientras que los miembros del sub-grupo  $bla_{OXA-51}$  se encuentran localizados cromosómica e intrínsecamente en *A. baumannii*, otros sub-grupos se pueden

adquirir mediante plásmidos. La movilización y expresión de los genes bla<sub>OXA</sub> que promueven la resistencia a carbapenémicos se asocian con la inserción de secuencias; por ejemplo, ISAba1, <sup>18-21</sup>.

Además de la familia bla<sub>OXA-51</sub> presente en *A. baumannii*, se han reportado seis subgrupos de enzimas en Latinoamérica y el Caribe, los cuales son; 1) bla<sub>OXA-23</sub>, 2) bla<sub>OXA-24</sub>, 3) bla<sub>OXA-58</sub>; 4) bla<sub>OXA-48</sub>, 5) bla<sub>OXA-143</sub> y 6) bla<sub>OXA-235</sub>. El primer reporte de bla<sub>OXA</sub> en Latinoamérica se realizó en Brasil en 1999, el cual se registro inicialmente como ARI-1 (*Acinetobacter* resistente a imipenem); sin embargo, sería reclasificado posteriormente como bla<sub>OXA-23</sub> <sup>20,22</sup>.

En México se cuentan con reportes de carbapenemasas del tipo bla<sub>KPC</sub> de la clase A; bla<sub>IMP</sub>, bla<sub>VIM</sub> y bla<sub>NDM</sub> de la clase B; además de bla<sub>OXA-40/24</sub>, bla<sub>OXA-469</sub>, de bla<sub>OXA-72</sub>, bla<sub>OXA-58</sub>, de bla<sub>OXA-239</sub> y bla<sub>OXA-469</sub>, de la clase D. Los genes de resistencia a carbapenémicos en *A. baumannii* tienen una distribución regional, de acuerdo con un reporte de González-Villoria y cols<sup>22</sup>, en el norte del país se documentó una prevalencia del 32% y 18% para las carbapenemasas tipo bla<sub>OXA-72</sub> y bla<sub>OXA-469</sub>, respectivamente. En el sur se encuentran bla<sub>OXA-239</sub> en un 27% de las cepas y bla<sub>OXA-469</sub> en un 4.5%. Además, se reportó una nueva bla<sub>OXA-239</sub> (ST758). En otra investigación realizada por Alcántara-Curiel y cols <sup>18</sup> con una muestra de 303 cepas de AB-RC en un hospital de Guadalajara, se encontró la presencia de β-lactamasas clase B en el 78.3% de los aislamientos; sin embargo, solo el 1.2% de los aislamientos fueron positivos para el gen bla<sub>VIM</sub>.

En niños los reportes de estudios moleculares de AB-RC son escasos y se suelen analizar en el contexto de brotes <sup>23</sup>. Lukic-Grljic y cols <sup>24</sup> realizaron la primera descripción molecular de AB-RC en Croacia, en una muestra de 12 cepas describieron la presencia de carbapenemasas de la clase D del sub-grupo bla<sub>OXA-24</sub> y bla<sub>OXA-23</sub>. Todos los aislamientos fueron negativos para las carbapenemasas más comunes de la clase B. En Asia, se reportó la presencia de bla<sub>OXA-51</sub> en todos de los casos, seguido de bla<sub>OXA-23</sub>, el cual alcanzó una prevalencia de hasta 90.7% <sup>25,26</sup>. Estos hallazgos fueron reproducidos por Hu y cols <sup>27</sup>, los cuales reportaron bla<sub>OXA-23</sub> en todos los aislamientos del estudio, con una muestra de 17 cepas. En México, Bello-López y cols <sup>28</sup>, describieron un caso con la presencia de bla<sub>OXA-265</sub> y bla<sub>OXA-NDM</sub>.

Las infecciones por AB-RC tienen una mortalidad de hasta 35% a los 30 días en población pediátrica y hasta 65% en el periodo neonatal <sup>26,29,30</sup>. Datos no publicados del área de pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” reportan una prevalencia de AB-RC del 63%; sin embargo, es superior a 90% en las unidades de terapia intensiva.

Los programas para el control de infecciones en bacterias MDR se deben orientar de acuerdo con las características epidemiológicas y clínicas de cada hospital. En un trabajo realizado por Chamie A y cols <sup>8</sup>, la implementación de un programa de control de antibióticos reportó una disminución de aislamientos de AB-RC del 78%, además de la desaparición del sub-grupo bla<sub>OXA-23</sub>. En otro estudio realizado por Karampatalis T y cols <sup>31</sup>, la implementación de un programa de vigilancia activa

basado en datos retrospectivos de casos de bacterias resistentes a carbapenémicos, disminuyó la incidencia de aislamiento semanales de 8.6% a 0.7% ( $p=0.006$ ), además de una disminución de la colonización de 71.3% a 53.7% ( $p=0.015$ ).

## **2. Planteamiento del problema y justificación**

En México las infecciones por *A. baumannii* han aumentado considerablemente. Datos publicados por Morfín-Otero y cols <sup>13</sup> en 2013, colocan a este patógeno como el segundo más frecuente involucrado en las infecciones asociadas a los cuidados de la salud. En otros reportes realizados por Garza-González y cols <sup>14-16</sup> describen prevalencias de *A. baumannii* en casos de IAAS de 35.4%, 15.8% y 3.7% para los años 2010, 2013 y 2019 respectivamente. La prevalencia de *A. baumannii* multidrogoresistentes en México tiene un rango de 52% a 75%. Todos los reportes nacionales previamente mencionados, describen aislamientos clínicos de población adulta.

## **ORIGINALIDAD**

De acuerdo con una revisión de la literatura realizada por los colaboradores en MEDLINE (Librería Nacional de Medicina, Bethesda), Scopus (Elsevier, Amsterdam, Netherlands), Excerpta Medica Database (Embase de Elsevier, Amsterdam), SciELO (Librería Científica Electrónica) y LILACAS (Literatura en Ciencias de la Salud de Latinoamérica y el Caribe), la realización de esta tesis doctoral representaría el primer reporte de su tipo en México y Latinoamérica. Además, la línea de investigación tiene por objetivo desarrollar programas de intervención para disminuir la incidencia y prevalencia de AB-RC en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

## **CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO**

1. Este estudio nos permitirá conocer las características clínicas y epidemiológicas más frecuentes de pacientes pediátricos con infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos.
2. Descripción de la prevalencia de cada tipo específico de carbapenemasas en el microorganismo.
3. Nos permitirá conocer el perfil de resistencia de las cepas del complejo *Acinetobacter baumannii*.
4. Describirá la mortalidad asociada a las infecciones por este microorganismo.

## Capítulo III. Objetivos e hipótesis

### Objetivo principal

1. Describir las características moleculares de las infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en niños.

### Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas de los pacientes con infecciones por AB-RC.
2. Describir las características epidemiológicas de los pacientes con infecciones por AB-RC.
3. Describir la prevalencia específica de cada tipo de carbapenemasa en las infecciones por AB-RC.
4. Describir la mortalidad asociada a las infecciones por AB-RC.

## Hipótesis

- **Hipótesis alterna:** En el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” la prevalencia de carbapenemasas clase D es superior a lo reportado para población adulta en México.
  
- **Hipótesis nula:** En el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” la prevalencia de carbapenemasas D es igual a lo reportado para población adulta en México.

## Capítulo IV. Material y métodos

### A) Diseño metodológico del estudio:

Estudio observacional, descriptivo y ambispectivo.

### B) Descripción del diseño:

El estudio se dividirá en dos partes, la primera incluirá pacientes menores de 18 años con infecciones confirmadas por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2017 al 01 de agosto de 2020 para la parte retrospectiva y del 01 de agosto de 2020 a 31 de diciembre del 2022 para la parte prospectiva. Se realizará la captura de datos demográficos y clínicos como: área de hospitalización, sexo, edad, comorbilidades, diagnóstico de base, número de días de hospitalización previos a la infección, ventilación mecánica, días con ventilación mecánica, sonda urinaria, días con sonda urinaria, catéter venoso central, días con catéter venoso central, estancia previa en unidad de terapia intensiva, cirugías previas, uso de carbapenémicos en los últimos 30 días, uso de medicamentos con actividad frente a *A. baumannii* en los últimos 15 días, tipo de muestra, tipo de infección, tratamiento empírico administrado, tratamiento posterior al aislamiento y desenlace.

Los pacientes serán divididos por grupo de edad en 5 grupos; 1) neonatos,  $\leq 1$  mes, 2) lactantes,  $>1$  mes a  $\leq 24$  meses, 3) preescolares, de 2 a 5 años 11 meses, 4)



escolares, de 6 a 11 años 11 meses, y 5) adolescentes, de 12 a 15 años 11 meses. Los episodios de infección asociada a los cuidados de la salud se definieron como aquellos ocurridos luego de 48 horas de admisión hospitalaria. Los aislamientos del complejo *A. baumannii* de muestras consecutivas tomadas en un periodo menor a 48 horas se considerarán dentro del mismo episodio de infección. Los aislamientos consecutivos del complejo *A. baumannii* reportados entre el segundo y quinto día cuando el paciente se encuentra bajo un esquema de tratamiento apropiado se definirán como un nuevo episodio. Un segundo episodio de infección luego de 5 días de tratamiento adecuado se definirá como recurrencia. El tratamiento empírico se definirá como la terapia previa a la identificación del microorganismo. La terapia se clasificará como adecuada o inadecuada en base a la susceptibilidad reportada.

Se aceptarán muestras del tracto respiratorio, sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido peritoneal, colecciones intraabdominales, además de piel y tejidos blandos. Las muestras se colectarán mediante métodos estándar, se realizarán cultivos en agar MacConkey incubados a 35° durante 20-24 horas. Los aislamientos del complejo *A. baumannii* se identificarán mediante pruebas bioquímicas y espectometría de masas.

Las pruebas de susceptibilidad se realizarán mediante microdilución en agar Muller-Hinton de acuerdo con los puntos de corte del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (32). Las pruebas de susceptibilidad incluirán a los antibióticos: ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime, imipenem,

meropenem, amikacina, gentamicina, ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, tigeciclina y colistina.

Se clasificarán a los aislamientos en multidrogoresistentes (MDR), extremadamente resistentes (XDR) y panresistentes (PDR) de acuerdo con los criterios de resistencia propuestos por Magiorakos y cols <sup>36</sup>.

Se utilizará una reacción en cadena de la polimerasa múltiple para la detección de los genes que codifican para: 1) carbapenemasas clase A tipo bla<sub>KPC</sub>; 2) carbapenemasas clase B tipo bla<sub>IMP</sub>, bla<sub>VIM</sub>, bla<sub>NDM</sub> y bla<sub>SIM</sub>; y 3) carbapenemasas clase D tipo bla<sub>OXA-51</sub>, bla<sub>OXA-23</sub>, bla<sub>OXA-24/40</sub> y bla<sub>OXA-58</sub> (ver, la tabla 1).

### **C) Resguardo de muestras:**

Las muestras se almacenarán en medios de cultivo con códigos de barras a -70°C, durante 5 años para futuras líneas de investigación molecular en *A. baumannii*. Las colonias se utilizarán para la identificación molecular de los mecanismos de resistencia a carbapenémicos.

Las muestras biológicas se analizarán solo en el microorganismo. No se analizarán biomarcadores en el hospedero.

Tabla 1. – Primers para la identificación de genes de resistencia

Gene	Secuencia del primer (5' → 3')	Tamaño (bp)
IMP	F: ATGAGCAAGTTATCTGTATTCTTTAT R: TTAGTTGCTTAGTTTTGATGGTTT	741
KPC	F: TCGCCGTCTAGTTCTGCTGTCCT R: CCGCGCAGACTCCTAGCCTAA	965
NDM-1	F: TCACCGAGATTGCCGAGCGA R: GGGCAGTCGCTTCCAACGGT	457
VIM	F: GGTCGCATATCGCAACGCAGT R: CGGCGACTGAGCGATTTTTG	636
IMI	F: CCATTTACCCATCACAAC R: CTACCGCATAATCATTTGC	440
SPM	F: CTGCTTGGATTCATGGGCGC R: CCTTTTCCGCGACCTTGATC	783
OXA-51	F: TCCAAATCACAGCGCTTCAAAA R: TGAGGCTGAACAACCCATCCA	639
OXA-23	F: ACTTGCTATGTGGTTGCTTCTTCTT R: TTCAGCTGTTTTAATGATTTTCATCA	797
OXA-24	F: CAGTGCATGTTTCATCTATT R: TCTAAGTTGAGCGAAAAG	702
OXA-58	F: AAGTATTGGGGCTTGTGCTG R: CCCCTCTGCGCTCTACATAC	599

**D) Tipo de estudio:**

Cohorte transversal

**E) Población de estudio:**

Pacientes pediátricos menores de 16 años con infecciones por *Acinetobacter baumannii* ingresados por el área de emergencias o consulta externa de pediatría en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2021 y el 31 de diciembre de 2022.

## **RECOLECCIÓN DE DATOS**

El presente estudio se llevó a cabo en el transcurso de 5 años, con recolección de datos a través de expedientes clínicos hasta el 31 de diciembre del 2022, con previo consentimiento informado verbal por parte de ambos padres/tutores.

### **1.- Características de la población**

#### **A. Criterios de inclusión:**

Expedientes clínicos de pacientes menores de 16 años con infección por *Acinetobacter baumannii*.

#### **B. Criterios de exclusión:**

Expediente clínico con más del 30% de información incompleta.

#### **C. Criterios de eliminación:**

Identificación de otras cepas del genero *Acinetobacter* spp.

Resistencia a carbapenémico mediada por mecanismos diferentes a la producción de enzimas.

#### **D. Lugar de referencia y método de reclutamiento:**

Pacientes del área de urgencias pediatría, piso de preescolares y lactantes, terapia quirúrgica pediátrica, unidad de terapia intensiva neonatal y pediátrica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, con reclutamiento mediante la vigilancia epidemiológica activa y valores críticos en el laboratorio de microbiología.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

Para salvaguardar la confidencialidad de los sujetos participantes, se identificaron los sujetos con sus iniciales y número de participante. Toda la información obtenida en la investigación como datos personales, entre otros, se resguardó de manera segura, bajo llave, en las oficinas del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en una carpeta de investigación a la cual únicamente tiene acceso el personal encargado de la investigación, y de acuerdo a las regulaciones podrá tener acceso autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución.

## CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Utilizando una muestra para una proporción en una población finita de 60 participantes con una confianza del 95% y una proporción del 50% con una precisión del 5%, se requiere una muestra mínima de 20 pacientes, para este estudio, por factibilidad se decidió incluir a toda la población.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

## VARIABLES A ESTUDIAR

Concepto	Codigo	Nombre variable	Etiqueta_variable	Indicador	Medida
Identificación	0.1	id	Identificador único	id	id
	0.2	ext	Día de extracción	DDMMAA	Fecha
	0.3	nom	Nombre del paciente	Texto	Texto
Demografía	1	fec_nac	Fecha de nacimiento	DDMMAA	Fecha
	1.1	edad	Edad	Años	Continua
	1.1.1	grp_edad	Grupo de edad	1 = Neonato, 2 = Lactante, 3 = Preescolar, 4 = Escolar, 5 = Adolescente	Categórica
	1.2	sexo	Sexo	1 = Mujer, 2 = Hombre	Categórica
	1.3	peso	Peso	gr	Continua
	1.4	talla	Talla	cm	Continua
	1.5	imc	IMC	kg/m2	Continua
	1.6	com	Comorbilidades	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.6.1	com_mal	Hematoncología	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.6.2	com_ob	Obesidad	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.6.3	com_dm	Diabetes tipo 1	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.6.4	com_neu	Crisis convulsivas	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.6.5	com_car	Cardiopatía congénita	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.6.6	com_nem	Enfermedad pulmonar	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.6.7	com_inm	Inmunodeficiencia	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.6.8	com_ren	Enfermedad renal	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.6.9	com_otro	Otras (especificar)	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.7	cx	Cirugías previas	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	1.8	fec_ing	Fecha de ingreso	DDMMAA	Fecha
	1.8.1	eih	Estancia hospitalaria	Días	Continua
	1.9	fec_uci	Fecha de ingreso a terapia intensiva	DDMMAA	Fecha
1.9.1	eih_uci	Estancia en terapia intensiva	Días	Continua	
1.10.0	des	Desenlace	1 = Alta, 2 = Defunción	Categórica	
1.10.1	fec_des	Alta o muerte	DDMMAA	Fecha	
Invasiones	2.1	vm	Ventilación mecánica	1 = Sí, 2 = No	Categórica



	2.1.1	dvm	Días con ventilación mecánica	Días	Continua
	2.2	su	Sonda urinaria	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	2.2.1	dsu	Días con sonda urinaria	Días	Continua
	2.3	cvc	Catéter venoso central	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	2.3.1	dcvc	Días con catéter venoso central	Días	Continua
	2.4	vent	Ventriculostomía	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	2.4.1	dvent	Días con ventriculostomía	Días	Continua
	2.5	cdia	Catéter de diálisis	1 = Sí, 2 = No	Categórica
Diagnóstico clínico	3.1	nav	Neumonía asociada al ventilador	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	3.2	clabsi	Infección asociada al catéter venoso central	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	3.3	vdvp	Infección de válvula de derivación ventrículo-peritoneal	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	3.4	gi	Infección gastrointestinal	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	3.5	pyt	Infección de piel y tejidos blandos	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	3.6	bacter	Bacteriemia	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	3.7	otra_inf	Otras (especificar)	1 = Sí, 2 = No	Categórica
Microbiología	4.1	cult	Sitio de aislamiento	1 = Hemocultivo, 2 = Secreción bronquial, 3 = Orina, 4 = Líquido cefalorraquídeo, 5 = Líquido peritoneal, 6 = Secreción de herida, 7 = Hemocultivo y secreción bronquial, 8 = Hemocultivo, secreción bronquial y líquido peritoneal	Categórica
	4.2	especie	Especie	1= <i>A. baumannii</i> , 2= Otra	Categórica
	4.3	fenotipo	Fenotipo	1 = Monoresistente, 2 = MDR, 3 = XDR, 4 = PDR, 5 = Sensible	Categórica
	4.3.1	carb	Resistencia a carbapenémicos	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	4.3.2	piper	Resistencia a piperacilina	1 = Sí, 2 = No	Categórica

4.3.3	ampsul	Resistencia a ampicilina/sulbactam	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.4	cefta	Resistencia a ceftazidima	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.5	cefe	Resistencia a cefepime	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.6	mero	Resistencia a meropenem	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.7	imi	Resistencia a imipenem	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.8	colis	Resistencia a colistina	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.9	gent	Resistencia a gentamicina	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.10	amika	Resistencia a amikacina	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.11	tetra	Resistencia a tetraciclina	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.12	cipro	Resistencia a ciprofloxacino	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.13	levo	Resistencia a levofloxacino	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.3.14	trimesul	Resistencia a trimetoprim/sulfamet oxazol	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.4	cbmasa	Carbapenemasa	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.4.1	imp	IMP	1 = Sí, 2 = No	Categórica
4.4.2	kpc	KPC	1 = Sí, 2 = No	Categórica

	4.4.3	ndm	NDM	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	4.4.4	vim	VIM	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	4.4.5	spm	SPM	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	4.4.6	oxa51	OXA-51	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	4.4.7	oxa23	OXA-23	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	4.4.8	oxa24	OXA-24	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	4.4.9	oxa48	OXA-58	1 = Sí, 2 = No	Categórica
Tratamiento	7.1	carb30	Carbapenémico en primeros 30 días	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	7.2	abacineto	Antibiótico contra Acinetobacter	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	7.3	tx_emp	Tratamiento empírico	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	7.4	tx_aju	Tratamiento ajustado	1 = Sí, 2 = No	Categórica
	7.5	tx_ade	Tratamiento adecuado	1 = Sí, 2 = No	Categórica

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico, las variables continuas serán descritas con medidas de tendencia central y dispersión, para las variables categóricas se utilizará porcentajes y frecuencias y serán reportados en tablas de contingencia. El análisis estadístico se realizará con IBM SPSS versión 20 (SPSS, Inc, Armon, NY).

## Capítulo V. Resultados

Un total de 21 infecciones por *A. baumannii* fueron documentadas. De acuerdo con el sexo, 76% sexo femenino, 24% masculino. En relación con el grupo de edad, el 62% fueron neonatos, 33% adolescentes, y 5% escolares. La mediana de estancia hospitalaria fue de 37 días (rango, 25-69). Todos los casos fueron documentados en la terapia intensiva. El 90% presento al menos una comorbilidad, de las cuales enfermedad neurológica fue la más prevalente (28.5%), seguida de comorbilidad pulmonar (24%), (ver tabla 2). La mortalidad global fue del 40%, mientras que en neonatos fue de 24%.

En cuanto a los aislamientos, el 57% de las cepas fueron de secreción bronquial, seguido de hemocultivos en un 28.5%. Los diagnósticos más comunes fueron, neumonía asociada a ventilador en el 57% de los casos con una mediana de estancia hospitalaria al diagnóstico de 21 días (rango, 14, 35), seguido de infección asociada a catéter venoso central (24%), con una mediana de 20 días (rango, 12, 21), (ver tabla 3).

Dentro de los factores de riesgo más frecuentes para *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, 90% de los casos contaban con un dispositivo médico invasivo; tubo endotraqueal (86%), catéter venoso central (86%), catéter urinario (52%) y ventriculostomía (9.5%). El 48% de los casos registro una intervención quirúrgica en los 30 días previos al aislamiento. El 95% de los casos recibieron al menos un

antibiótico con actividad frente a *A. baumannii* en los 30 días previos. De acuerdo con el perfil de susceptibilidad, el 10% no cumplió criterios de tratamiento adecuado.

Se observó una alta resistencia a Ceftazidima (90%), Cefepime (90%), Amikacina (86%), Ciprofloxacino (86%), Gentamicina (81%), Trimetoprim/Sulfametoxazol (71%) y Ampicilina/Sulbactam (67%). La resistencia fue moderada para Piperacilina/Tazobactam (48%) y Tigeciclina (43%). Solo un aislamiento (5%) presentó resistencia a colistina. La mayoría de casos se catalogaron como multidrogoresistentes (52%), extremadamente resistentes (43%), y 5% pandrogoresistentes de acuerdo con los criterios de Magiorakos et al <sup>36</sup>.

De acuerdo con la caracterización molecular, todos los aislamientos fueron positivos para bla<sub>OXA-24</sub>, mientras que el 57% correspondió a bla<sub>IMP</sub>. La presencia de bla<sub>IMP</sub> fue co-detectada con bla<sub>OXA-24</sub> en todos los casos (ver tabla 4).

## Capítulo VI. Discusión

*A. baumannii* es uno de los principales agentes causales de infecciones asociadas a la atención de la salud a nivel mundial <sup>7-9</sup>. Actualmente existe información escasa a nivel mundial que describa las características clínicas de los casos de infección por este patógeno en niños, y los genes asociados con la resistencia a carbapenémicos en esta población, por lo que es importante incrementar la información disponible para este grupo <sup>24,39</sup>. Nuestro estudio describe una proporción importante de infecciones en población neonatal (62%), con neumonía asociada a ventilador como el tipo de infección más frecuente (57%), y la presencia de carbapenemasas tipo bla<sub>OXA-24</sub> en todos los aislamientos.

Las infecciones de *A. baumannii* en población neonatal se han descrito principalmente en el contexto de brotes en terapia intensiva, con poca información asociada a vigilancia epidemiológica activa <sup>41,42</sup>. En nuestro estudio, el grupo neonatal fue el más prevalente (62%), con una mortalidad asociada de 24%. Esta mortalidad es similar a la reportada en estudios previos de brotes por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en esta población con un rango 30.8% a 42.9% <sup>42,43</sup>. Notablemente encontramos una baja prevalencia de infecciones en niños de edad escolar, esta prevalencia menor en comparación con los demás grupos de población pediátrica se observó en un estudio realizado por Logan et al <sup>44</sup> donde la prevalencia fue de 26.5% en comparación con 38% en ≤5 años.

Los factores de riesgo asociados a las infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos se han descrito ampliamente en población adulta <sup>45-47</sup>. Dentro de los factores, destaca la presencia de catéter venoso central, catéter urinario, ventilación mecánica y el ingreso a terapia intensiva. En comparación con la población adulta, la descripción de factores de riesgo para infección por *A. baumannii* en niños es escasa. En nuestro estudio, se reportó una alta prevalencia de ventilación mecánica (86%) y catéter venoso central (86%); además, el 95% de los casos recibió al menos un antibiótico con actividad frente a *A. baumannii* en un rango de hasta 30 días previos a la infección. Karaaslan A et al <sup>48</sup> describió factores de riesgo para la colonización por bacilos Gram-negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos en niños, de los cuales la presencia de comorbilidades (OR 2.7, IC 95%, 2.03-5.6), estancia en terapia intensiva (OR 3.0, IC 95%, 1.3-5.1) uso de ampicilina (OR 2.8, IC 95%, 1.0-7.4) y/o carbapenémico (OR 2.4, IC 95%, 1.1-5.1) y una intervención quirúrgica (OR 5.1, IC 95%, 1.9-14.3) fueron factores de riesgo independientes. En el caso específico de *A. baumannii*, todos los casos se documentaron en la terapia intensiva neonatal, mientras que en el análisis multivariado la presencia de sonda nasogástrica fue un factor de riesgo independiente. En un estudio de casos y controles pediátrico realizado en Tailandia, los casos de infección por *A. baumannii* sensible a carbapenémicos tuvieron mayor prevalencia de catéteres umbilicales (OR 29.3, IC 95%, 1.73-495.21), mientras que los casos de resistencia tuvieron mayor exposición a ceftazidima (OR 5.19, IC 95%, 1.03-26.03) y aminoglucósidos (OR 35.59, IC 95%, 3.51-360.52) <sup>43</sup>. Otros factores de riesgo adicionales descritos son peso <1,500 gr, edad menor a 7 días, recién

nacido prematuro (27.7 sdg promedio) y puntuación de Apgar baja (3.54 al minuto, 4.92 a los 5 minutos) <sup>49-51</sup>.

La alta prevalencia de resistencia a carbapenémicos en *A. baumannii* representa una de las principales amenazas para la salud pública. De acuerdo con datos publicados por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades durante el periodo 2020-2021 las infecciones por este microorganismo incrementaron un 43% <sup>52</sup>. En niños, un estudio reciente de Turquía reportó un incremento en la prevalencia de la *A. baumannii* resistente a carbapenémicos de 95% a 100% durante el periodo de 2015 a 2016, con resistencia a cefalosporinas y quinolonas en todos los casos, mientras que la emergencia de cepas resistentes a colistina se documentó en el 2016 en el 3.8% de los casos <sup>53</sup>. De acuerdo con los datos de Turquía, se reportó una disminución importante de la resistencia a Trimetoprima/Sulfametoxazol de 95% a 30.8% <sup>54</sup>. En Estados Unidos de América, la proporción de resistencia a carbapenémicos en niños incremento de 0.6% en 1999 a 6.1% en 2012, con un pico de 12.7% en 2008 <sup>44</sup>. En Latinoamérica, un estudio realizado en Bolivia reportó una prevalencia de resistencia a carbapenémicos de 90% con una resistencia superior al 80% en todos los grupos de antibióticos con actividad contra *A. baumannii* <sup>51</sup>.



En México, los estudios sobre *A. baumannii* son escasos. Un estudio multicéntrico reciente de 22 estados de la república reportó una prevalencia de resistencia a carbapenémicos superior al 80% de manera sostenida desde el 2009, con un alarmante incremento de resistencia a cefepime del 83.6% <sup>55</sup>. En Guadalajara, la presencia de *A. baumannii* en las terapias intensivas aumento de 18 casos en 1999 a más de 500 en el 2010, con una disminución en la susceptibilidad a carbapenémicos de 91.7% a 11.8% <sup>13</sup>. En la población pediátrica, un estudio de 54 casos realizado en Puebla reportó una prevalencia de resistencia a carbapenémicos del 21%, y resistencia a quinolonas y trimetoprima/sulfametoxazol de 29% y 33% respectivamente <sup>39</sup>. De acuerdo con nuestro trabajo, el perfil de susceptibilidad de los casos de *A. baumannii* es similar al de la población adulta, con una prevalencia de resistencia superior al 70% para amikacina, cefepime y ciprofloxacino.

De acuerdo con la clasificación de Ambler, las carbapenemasas clase D que corresponden a las oxacilinasas dominan ampliamente dentro de las especies de *Acinetobacter*, las cuales se clasifican en seis grupos: bla<sub>OXA-51-like</sub>, bla<sub>OXA-23-like</sub>, bla<sub>OXA-40/24-like</sub>, bla<sub>OXA-58-like</sub>, bla<sub>OXA-143-like</sub>, y bla<sub>OXA-235-like</sub>. De estos 6 grupos, la presencia de bla<sub>OXA-51</sub> ocurre de forma natural en las cepas de *A. baumannii* <sup>2</sup>. La distribución de los distintos tipos de oxacilinasas tiene variaciones regionales. En Europa, un estudio multinacional identificó una prevalencia endémica de bla<sub>OXA-23</sub> y bla<sub>OXA-72</sub> <sup>56</sup>. La presencia de bla<sub>OXA-23</sub> fue descrita por primera vez en Escocia en 1995, posteriormente en 1999 se reportaría en Latinoamérica <sup>57,58</sup>. Actualmente bla<sub>OXA-23</sub> en Brasil, comprende del 51.2% al 97.9% de los aislamientos, en comparación con un 64.4% en Argentina <sup>59-62</sup>. En México, de acuerdo con un estudio

multicéntrico realizado en población adulta, bla<sub>OXA-40</sub> fue la enzima más prevalente en el 60.4% de las cepas, seguida de bla<sub>OXA-23</sub> (23.2%). Otros estudios nacionales describen una alta prevalencia de bla<sub>OXA-72</sub> (49.6%) y bla<sub>OXA-58</sub> (28.3%)<sup>18,63</sup>.

La información disponible sobre la caracterización molecular de las infecciones por *A. baumannii* en niños es escasa<sup>26-28,39,64</sup>. En China, Chen Y et al<sup>27</sup> describen la presencia de bla<sub>OXA-23</sub> en el 90.7% de los casos, seguido de bla<sub>OXA-24</sub> (23.3%) y bla<sub>OXA-58</sub> (22.1%). En Turquía, bla<sub>OXA-23</sub> comprende el 31% de los casos, seguido de bla<sub>OXA-58</sub> (11%) y bla<sub>OXA-24</sub> (2%)<sup>48</sup>. La presencia del gen bla<sub>OXA-23</sub> en niños en Latinoamérica fue reportada en Bolivia, donde se detectó en todos los casos<sup>54</sup>. En México, un estudio de cinco pacientes en Puebla reportó bla<sub>OXA-23</sub> en combinación con bla<sub>OXA-51</sub> en todos los casos<sup>39</sup>. En otro estudio realizado en Ciudad de México, se reportó la presencia de bla<sub>OXA-51</sub> en todos los casos, seguido de bla<sub>OXA-23</sub> (51.13%), bla<sub>OXA-24</sub> (4.54%) y bla<sub>OXA-58</sub> (2.27%), en ningún caso se reportó la presencia de más de un gen<sup>64</sup>. De acuerdo con los datos reportados en nuestro estudio, bla<sub>OXA-51</sub> y bla<sub>OXA-24</sub> se detectaron en todos los casos. No se detectó la presencia de bla<sub>OXA-58</sub> y bla<sub>OXA-23</sub> en nuestra población.

La prevalencia de carbapenemasas clase B en *A. baumannii* se ha reportado con poca frecuencia en la literatura<sup>27,65</sup>. En Serbia, Lukovic B et al<sup>66</sup> reportaron una prevalencia de bla<sub>NDM</sub> en el 3.2% de los casos, cifra similar a lo reportado en China (3.49%)<sup>27</sup>. En Turquía, se reportó bla<sub>NDM</sub> como único gen en el 22% de los casos, mientras que en combinación con bla<sub>OXA-24</sub> y bla<sub>OXA-58</sub>, se detectó en el 6% y 3%, respectivamente. Aunque bla<sub>IMP</sub> no fue detectado de forma aislada, se detectó en

combinación con bla<sub>OXA-58</sub> y bla<sub>OXA-23</sub> en el 7% y 2% de los casos respectivamente, mientras que en el 3% de los casos se detectó una triple detección que consistió bla<sub>OXA-58</sub>, bla<sub>OXA-24</sub> y bla<sub>IMP</sub><sup>48</sup>. Un estudio realizado en México por Alcántar-Curiel et al<sup>18</sup> reportó un fenotipo asociado a carbapenemasas clase B en el 78.3% de los casos de infección por *A. baumannii*; sin embargo, durante el estudio molecular de estos casos solo se detectó bla<sub>VIM</sub> en el 1.2%, mientras que el resto correspondieron a carbapenemasas del grupo D. En nuestro trabajo, destaca una alta prevalencia de bla<sub>IMP</sub> en el 57% de los casos; sin embargo, todas las detecciones del gen fueron en combinación con bla<sub>OXA-24</sub>. Hasta el momento es el estudio pediátrico con mayor prevalencia de carbapenemasas del grupo B y el primero en reportar detecciones combinadas de carbapenemasas clase B y D en Latinoamérica.

La captura de cepas de un solo centro, su carácter inicial retrospectivo y la falta de búsqueda de otros genes o mecanismos de resistencia a carbapenémicos descritos son algunas limitaciones de nuestro estudio.

## Capítulo VII. Conclusión

De acuerdo con nuestros resultados, se observó una alta proporción de infecciones en población neonatal, con una alta prevalencia de resistencia a antibióticos. Además, se reporta una alta prevalencia de dispositivos médicos invasivos como tubo endotraqueal y catéter venoso central. El presente estudio demuestra una alta detección de carbapenemasas del grupo D. Se reporta una detección superior de carbapenemasas del grupo B a lo descrito en la literatura; además, de co-detección de carbapenemasas del grupo D en todos los casos. En nuestra población es urgente la implementación de programas de control de antibióticos, así como la disminución de procedimientos invasivos y la búsqueda otras medidas adicionales para disminuir la diseminación de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos.

## Capítulo VIII. Referencias

1. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7.
2. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9):826–36.
3. Cisneros JM, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: Un patógeno nosocomial de difícil control. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21(5):221–3.
4. Mammina C, Palma DM, Bonura C, Aleo A, Fasciana T, Sodano C, et al. Epidemiology and clonality of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from an intensive care unit in Palermo, Italy. *BMC Res Notes*. 2012;5:365.
5. Abdalhamid B, Hassan H, Itbaileh A, Shorman M. Characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *New Microbiol*. 2014;37(1):65–73.
6. Clark NM, Zhanel GG, Lynch JP. Emergence of antimicrobial resistance among *Acinetobacter* species: A global threat. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(5):491–9.
7. Zilberberg MD, Kollef MH, Shorr AF. Secular trends in *Acinetobacter baumannii* resistance in respiratory and blood stream specimens in the United States, 2003 to 2012: A survey study. *J Hosp Med*. 2016;11(1):21–6.
8. Chamieh A, Nawfal TD, Ballouz T, Afif C, Juvelekian G, Hlais S, et al. Control and Elimination of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in an Intensive Care Unit. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(9):1928–31.
9. Rossi I, Royer S, Ferreira ML, Campos PA, Fuga B, Melo GN, et al. Incidence of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control*. 2019;47(12):1431–5.
10. Romanin P, Palermo RL, Cavalini JF, Fávaro LDS, De Paula-Petroli SB, Fernandes EV, et al. Multidrug- And Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Hospital from Brazil- And Importance of Carbapenemase Encoding Genes and Epidemic Clonal Complexes in a 10-

- Year Study. *Microb Drug Resist*. 2019;25(9):1365–73.
11. Segal SC, Zaoutis TE, Kagen J, Shah SS. Epidemiology of and risk factors for acinetobacter species bloodstream infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(10):920–6.
  12. Russell DL, Uslan DZ, Rubin ZA, Grogan TR, Martin EM. Multidrug resistant acinetobacter baumannii: A 15-year trend analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(5):608–11.
  13. Morfín-Otero R, Alcántar-Curiel MD, Rocha MJ, Alpuche-Aranda CM, Santos-Preciado JI, Gayosso-Vázquez C, et al. Acinetobacter baumannii infections in a tertiary care Hospital in Mexico over the past 13 years. *Chemotherapy*. 2013;59(1):57–65.
  14. Garza-González E, Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, et al. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS One*. 2019;14(3):1–13.
  15. Garza-González E, Llaca-Díaz JM, Bosques-Padilla FJ, González GM. Prevalence of multidrug-resistant bacteria at a tertiary-care teaching hospital in Mexico: Special focus on Acinetobacter baumannii. *Chemotherapy*. 2010;56(4):275–9.
  16. Llaca-Díaz JM, Mendoza-Olazarán S, Camacho-Ortiz A, Flores S, Garza-González E. One-year surveillance of escape pathogens in an intensive care unit of monterrey, Mexico. *Chemotherapy*. 2013;58(6):475–81.
  17. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2017;15(3):277–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2017.1268918>
  18. Alcántar-Curiel MD, García-Torres LF, González-Chávez MI, Morfín-Otero R, Gayosso-Vázquez C, Jarillo-Quijada MD, et al. Molecular Mechanisms Associated with Nosocomial Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Mexico. *Arch Med Res*. 2014;45(7):553–60.
  19. Alcántar-Curiel MD, Rosales-Reyes R, Jarillo-Quijada MD, Gayosso-Vázquez C,

- Fernández-Vázquez JL, Toledano-Tableros JE, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Three Tertiary Care Hospitals in Mexico: Virulence Profiles, Innate Immune Response and Clonal Dissemination. *Front Microbiol.* 2019;10(September):1–19.
20. Dias VC, Diniz CG, Peter ACDO, Bastos AN, Bastos VQDA, Bastos LQDA, et al. Epidemiological characteristics and antimicrobial susceptibility among carbapenem-resistant non-fermenting bacteria in Brazil. *J Infect Dev Ctries.* 2016;10(6):544–53.
21. Marchaim D, Levit D, Zigran R, Gordon M, Lazarovitch T, Carrico JA, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in an endemic setting. *Future Microbiol.* 2017;12(4):271–83.
22. Gonzalez-villoria AM, Tamayo-legorreta E, Garza-ramos U, Barrios H, Sanchez-pérez A, Rodríguez-medina N, et al. A Multicenter Study in Mexico Finds *Acinetobacter baumannii* belonging to clonal complexes 636B (113B) and 92B Harboring OXA-72, OXA-239, and OXA-469. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(4):2587–8.
23. Hong BK et al. Investigation and control of an outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31: 685 - 690.
24. Lukić-Grić A, Kos M, Žižek M, Luxner J, Grisold A, Zarfel G, et al. Emergence of Carbapenem-Hydrolyzing Oxacillinases in *Acinetobacter baumannii* in Children from Croatia. *Chemotherapy.* 2020;64(4):167–72.
25. Lee, Y., Kim, Y.-R., Kim, J., Park, Y.-J., Song, W., Shin, J.-H., ... Chong, Y. (2013). *Increasing prevalence of blaOXA-23-carrying Acinetobacter baumannii and the emergence of blaOXA-182-carrying Acinetobacter nosocomialis in Korea. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 77(2), 160–163.*
26. Hu Z, Wang Z, Liu D, Chen P, Wang H, Chen Y, et al. Clinical and molecular microbiological characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in an NICU. *Pediatr Int.* 2011;53(6):867–72.
27. Chen Y, Ai L, Guo P, Huang H, Wu Z, Liang X, et al. Molecular characterization

- of multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from pediatric intensive care unit in a Chinese tertiary hospital. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–7.
28. Bello-López E, Castro-Jaimes S, Cevallos MÁ, Rocha-Gracia RDC, Castañeda-Lucio M, Sáenz Y, et al. Resistome and a Novel blaNDM-1-Harboring Plasmid of an *Acinetobacter haemolyticus* Strain from a Children's Hospital in Puebla, Mexico. *Microb Drug Resist*. 2019;25(7):1023–31.
  29. Nor FM, Shahari AS, Palaniasamy NK, Rustam FRM, M-Zain Z, Lee BPK, et al. Multidrug resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii*: rate of occurrence from a tertiary hospital, Malaysia. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2019;79(2019):46–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.126>
  30. Kulkanya NNC. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonates. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(2):197.
  31. Karampatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, Antachopoulos C, Karapanagiotou A, Karyoti A, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care. *J Hosp Infect [Internet]*. 2018;99(4):396–404. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.05.010>
  32. Wayne P. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 30th ed. Clinical and Laboratory Institute; 2020.
  33. Papst L, Beović B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodríguez-Baño J, Kaye KS, et al. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(10):1070–6.
  34. Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y. Evaluation of the Hodge Test and the Imipenem-EDTA Double-Disk Synergy Test for Differentiating Metallo-B-Lactamase-Producing Isolates of *Pseudomonas* spp . and *Acinetobacter* spp . *J Clin Microbiol*. 2003;41(10):4623–9.
  35. Pournaras S, Maniati M, Spanakis N, Ikonomidis A, Tassios PT, Tsakris A, et al. Spread of efflux pump-overexpressing , non-metallo- b -lactamase- producing



- , meropenem-resistant but ceftazidime-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in a region with bla VIM endemicity. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(August):761–4.
36. Magiorakos A, 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.* 2011;18:268–81.
37. Woodford N, Ellington MJ, Coelho JM, Turton JF, Ward ME, Brown S, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp . *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:351–3.
39. Bello-López E et al. Antibiotic resistance mechanisms in *Acinetobacter* spp. isolated from patients in a pediatric hospital in Mexico. *J of Glob Antimicrob Resist.* 2020; 23: 120-129.
- 40 Ambler RP. The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980; 289 : 321 –31.
41. McGrath EJ et al. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a neonatal intensive care unit: investigation and control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32(1): 34-41.
42. Gajic I et al. Clinical and molecular characteristics of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* ST636 outbreak at a neonatal intensive care unit in Serbia. *J Hosp Infect.* 2021; 11: 54-60.
43. Thatrimotriachai A, Apisarnthanarak A, Chanvitan P, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneenil G. Risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonatal intensive care unit: a case-case-control study. *The Pediatric Infectious Diseases Journal.* 2013; 32 (2): 140-145.
44. Logan L, Gandra S, Trett A, Weinstein R, Laxminarayan R. *Acinetobacter baumannii* resistance trends in children in the United States, 1999-2012.
45. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection.* 2010;38:173–180.

46. Song JY, Cheong HJ, Choi WS, et al. Clinical and microbiological characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *J Med Microbiol*. 2011;60(pt 5):605–611.
47. Huang ST, Chiang MC, Kuo SC, et al. Risk factors and clinical outcomes of patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012;45:356–362.
48. Karaaslan A, Soysal A, Gelmez A, Kepenekli E, Söyletir G, Bakir M. Molecular characterization and risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacilli colonization in children: emergence of NDM-producing *Acinetobacter baumannii* in a newborn intensive care unit in Turkey. *Journal of Hospital Infection*. 2015; 92 (1): 67-72.
49. Al Jarousha AM, El Jabda AH, Al Afifi AS, El Quaqa LA. Nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the neonatal intensive care unit in Gaza City, Palestine. *Int J Infect Dis*. 2009; 13 (5): 623-8.
50. Hsu JF et al. Case-control analysis of endemic *Acinetobacter baumannii* bacteremia in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2014; 42 (1): 23-7.
51. Gajic et al. Clinical and molecular characteristics of OXA-72- producing *Acinetobacter baumannii* ST636 outbreak at a neonatal intensive care unit in Serbia. *Journal of Hospital Infection*. 2021; 112: 54-60.
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
53. Konca C, Tekin M, Geyik M. Susceptibility patterns of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2021; 88 (2): 120-126.
54. Cerezales M et al. High prevalence of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* at a Children Hospital in Bolivia. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37 (11): 1118-23.

55. Garza-González E et al. The evolution of antimicrobial resistance in Mexico during the last decade: results from the INVIFAR Group. *Microbial Drug Resistance*. 2020; 26 (11); 1372-82.
56. Goic-Barisic I et al. Endemicity of OXA-23 and OXA-72 in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from three neighbouring countries in Southeast Europe. *Journal of Applied Genetics*. 2021; 62: 353-59.
57. Scaife W, Young HK, Paton RH, Amyes SG. Transferable imipenem-resistance in *Acinetobacter* species from a clinical source. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 585–586.
58. Donald HM, Scaife W, Amyes SG, Young HK. Sequence analysis of ARI-1, a novel OXA b-lactamase, responsible for imipenem resistance in *Acinetobacter baumannii* 6B92. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 196–199.
59. Cordeiro Neves F et al. Clinical and microbiological characteristics of OXA-23- and OXA-143-producing *Acinetobacter baumannii* in ICU patients at a teaching hospital, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20 (6): 556-63.
60. Henrique Camargo C et al. Clonal spread of ArmA- and OXA-23-coproducing *Acinetobacter baumannii* International Clone 2 in Brazil during the first wave of the COVID-19 pandemic.
61. Romanin P et al. Multidrug- and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Tertiary Hospital from Brazil: The Importance of Carbapenemase Encoding Genes and Epidemic Clonal Complexes in a 10-Year Study. *Microbial Drug Resistance*. 2019; 25 (9): 1365-73.
62. Merkier AK, Catalano M, Ramirez MS, Quiroga C, Orman B, Ratier L, Famiglietti A, Vay C, Di Martino A, Kaufman S, Centrón D. Polyclonal spread of blaOXA-23 and blaOXA-58 in *Acinetobacter baumannii* isolates from Argentina. *J Infect Dev Ctries*. 2008; 2:235–240.
63. Bocanegra-Ibarias P, et al. Genetic characterisation of drug resistance and clonal dynamics of *Acinetobacter baumannii* in a hospital setting in Mexico. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 45 (3): 309-13.

64. Mancilla-Rojano J, Ochoa SA, Reyes-Grajeda JP, Flores V, Medina-Contreras O, Espinosa-Mazariego K, Parra-Ortega I, Rosa-Zamboni DDL, Castellanos-Cruz MdC, Arellano-Galindo J, Cevallos MA, Hernández-Castro R, Xicohtencatl-Cortes J and Cruz-Córdova A. Molecular Epidemiology of *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* Complex Isolated From Children at the Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Front Microbiol.* 2020; 11: 576673.
65. Kostyanev T. Phenotypic and molecular characterizations of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected within the EURECA study. *Int J Antimicrob Agents.* 2021; 57 (6): 106345.
66. Lukovic B et al. The first nationwide multicenter study of *Acinetobacter baumannii* recovered in Serbia: emergence of OXA-72, OXA-23 and NDM-1-producing isolates. *Antimicrobial Resistance and Infection Control.* 2020; 9: 101.

## Capítulo IX. Anexos

**Tabla 2.** Características clínicas y demográficas de los casos de infección por el complejo *Acinetobacter baumannii*.

Variable	No. (%)
Sexo (n=21)	
Femenino	17 (77%)
Masculino	4 (23%)
Grupo de edad (n=21)	
Neonatos	13 (62%)
Adolescentes	7 (33%)
Escolares	1 (5%)
Lactantes	0 (0%)
Preescolares	0 (0%)
Mortalidad (n=21)	
Mortalidad	8 (38%)
Comorbilidades (n=20)	20 (90%)
Enfermedad neurológica	6 (28%)
Enfermedad pulmonar crónica	5 (24%)
Inmunodeficiencia primaria	5 (24%)
Cardiopatía congénita	4 (19%)
Enfermedad hemato-oncológica	1 (5%)
Enfermedad renal crónica	1 (5%)
Obesidad	1 (5%)
Mediana de estancia hospitalaria	Días (rango)
Estancia hospitalaria	37 (35 – 69)
Estancia en terapia intensiva	23 (13 – 54)

**Tabla 3.** Diagnóstico clínico y características microbiológicas de las infecciones por el complejo *Acinetobacter baumannii*.

Variable	N. (%)
Diagnósticos (n=21)	
Neumonía asociada a ventilador	12 (57%)
Infección asociada a catéter venoso central	6 (28.5%)
Bacteriemia primaria	1 (5%)
Infección asociada a drenaje ventricular externo	1 (5%)
Infección de piel y tejidos blandos	1 (5%)
Sitio de aislamiento (n=21)	
Secreción bronquial	12 (57%)
Hemocultivo	7 (33%)
Secreción de herida	1 (5%)
Líquido cefaloraquídeo	1 (5%)

**Tabla 3.** Genes de resistencia a carbapenémicos detectados en los casos de infección por el complejo *A. baumannii*.

Genes detectados	N. = (%)
Carbapenemasas clase D	21 (100%)
bla <sub>OXA-51</sub>	21 (100%)
bla <sub>OXA-24</sub>	21 (100%)
bla <sub>OXA-23</sub>	0 (0%)
bla <sub>OXA-58</sub>	0 (0%)
Carbapenemasas clase B	12 (57%)
bla <sub>IMP</sub>	12 (100%)
bla <sub>SPM</sub>	0 (0%)
bla <sub>VIM</sub>	0 (0%)
bla <sub>KPC</sub>	0 (0%)
bla <sub>NDM</sub>	0 (0%)
bla <sub>IMI</sub>	0 (0%)
Co-detección de genes	
bla <sub>OXA-24</sub> + bla <sub>OXA-51</sub>	21 (100%)
bla <sub>OXA-24</sub> + bla <sub>OXA-51</sub> + bla <sub>IMP</sub>	12 (57%)
Perfil de susceptibilidad	
MDR	11 (52%)
XDR	9 (43%)
PDR	1 (5%)