

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS GENES QUE CODIFICAN  
CARBAPENEMASAS EN INFECCIONES POR *ACINETOBACTER  
BAUMANNII* EN NIÑOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

**Por**

**DRA. MARIANA CHÁVEZ RODRÍGUEZ**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DICIEMBRE, 2023**

**“Epidemiología molecular de los genes que codifican carbapenemasas en infecciones por *Acinetobacter baumannii* en niños: revisión sistemática”**

**Aprobación de la tesis:**



---

**Dr. med José Iván Castillo Bejarano**  
**Director de tesis y Coordinador de Investigación**



---

**Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos**  
**Co-Director de tesis y Profesor Titular del Programa**



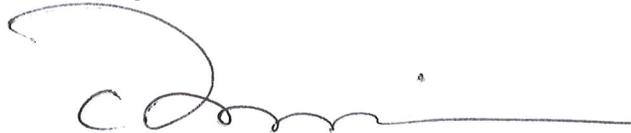
---

**Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio**  
**Co-Director de tesis y Coordinador de Enseñanza**



---

**Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos**  
**Jefe del Departamento de Pediatría**



---

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

## DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mi mamá por ayudarme a cumplir mis sueños, a mi papá por enseñarme a soñar, a mis hermanos por acompañarme siempre.

A mis profesores, Dr. Abiel, Dr. Iván y Dra. Denisse por guiarme y acompañarme en este camino, por haberme dado la oportunidad de ser su alumna, infinitamente agradecida.

A mis compañeros y amigos por tantos momentos, por las risas, por acompañarme, alentarme y sostenerme; a los de siempre y a los que conocí en esta aventura.

A Dios, por esta vida llena de bendiciones.

## TABLA DE CONTENIDO

Índice de tablas.....	5
Índice de Figuras.....	6
Lista de abreviaturas.....	7
<b>Capítulo I.</b> Resumen.....	8
<b>Capítulo II.</b> Introducción.....	12
<b>Capítulo III.</b> Planteamiento del problema.....	15
<b>Capítulo IV.</b> Justificación.....	16
<b>Capítulo V.</b> Hipótesis.....	17
<b>Capítulo VI.</b> Objetivos.....	18
<b>Capítulo VII.</b> Material y métodos.....	19
<b>Capítulo VIII.</b> Resultados.....	24
<b>Capítulo IX.</b> Discusión.....	27
<b>Capítulo X.</b> Conclusiones.....	31
<b>Capítulo XI.</b> Anexos.....	32
<b>Capítulo XII.</b> Bibliografía.....	37

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Tabla de características de los estudios incluidos.....	33
---	----

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> PRISMA Flow chart.....	32
<b>Figura 2.</b> Mapas de distribución mundial de genes de resistencia en <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos en niños.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

**CRAB** *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**PCR** Reacción en cadena de la polimerasa

**UCIN** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

**UCIP** Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos

**UCI** Unidad de Cuidados Intensivos

**PROA** Programa de Optimización de Antibióticos

**CDC** Centers for Disease Control and Prevention

**IAAS** Infecciones asociadas a la atención en salud

**DSR** Distiller Systematic Review

**PRISMA-P** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**LCR** Líquido cefalorraquídeo

## CAPÍTULO I

### RESUMEN

#### ANTECEDENTES

*Acinetobacter baumannii* es un patógeno prioritario a nivel mundial por su creciente resistencia a antibióticos por distintos mecanismos. Los factores de riesgo para adquirir una infección por CRAB son, principalmente, estancia hospitalaria prolongada y en áreas críticas, cirugías y uso de antibióticos previos.

De los mecanismos de resistencia, la producción de betalactamasas es uno de los más importantes; estas se pueden dividir en cuatro clases moleculares de acuerdo con la clasificación de Ambler: A, B, C y D. Para *A. baumannii* las más relevantes son la clase B y D.

La epidemiología molecular de los genes que codifican carbapenemasas en esta bacteria en pacientes pediátricos no se ha descrito por completo, por lo que es de suma importancia analizar los datos publicados.

#### OBJETIVO

Describir la epidemiología molecular de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos y sus genes de resistencia, así como crear un panorama mundial de su distribución.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática que incluyó diversos estudios en pacientes pediátricos de todas las edades con aislamiento de *A. baumannii* resistentes a

carbapenémico, con pruebas moleculares para identificación de genes de resistencia: blaNDM, blaVIM, blaKPC, blaIMP, blaOXA-66, blaOXA-72, blaOXA-80, blaOXA-40, blaOXA-48, blaOXA-58, bla-OXA-23 y blaOXA.

Se excluyeron los estudios que se realizaron en población abierta y no definían adecuadamente la población pediátrica, estudios que no estuvieran en inglés, y que fueran publicados después de mayo 2023.

Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica utilizando las palabras clave: carbapenem-resistant genes, *Acinetobacter baumannii*, pediatrics, oxacillinases, metallo- $\beta$ -lactamases, CRAB (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*).

La selección de estudios se llevó a cabo en dos fases. Se analizaron los resúmenes que, cuando los revisores estuvieron de acuerdo, los estudios se pasaban al escrutinio del texto completo o se excluían. En caso de discordancia entre revisores, los estudios se incluyeron para la revisión a texto completo.

En la extracción de datos se incluyó información general del estudio (autores, país, región de la OMS, periodo de estudio) año de publicación, grupo de edad, espécimen, número de aislamientos, número de aislamientos resistentes a carbapenémicos, método de identificación molecular de carbapenemasas y carbapenemasas identificadas, se calcularon porcentajes de resistencia a carbapenémicos de cada estudio y los porcentajes de presencia de carbapenemasa según los evaluados en cada estudio.

## **RESULTADOS**

En esta búsqueda sistemática, se revisaron 2669 posibles estudios. Después del cribado, 189 artículos se recuperaron para lectura completa. Hasta junio de 2023 se encontraron 24 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. El tamaño de muestra fue variable (8-131) con un total de pacientes de 1229, con una prevalencia global de resistencia a carbapenémicos de 60.3%. De acuerdo a las regiones de la OMS, en el único estudio incluido de la Región Africana se presentó la menor prevalencia con un 13.24%, y la mayor prevalencia en la Región del Mediterráneo oriental con un 88.3%.

Todos los estudios incluyeron la reacción en cadena de polimerasa (PCR) como método de identificación de enzimas carbapenemasas, identificándose de Clase B NDM en 15 estudios con una prevalencia de 10.9%, VIM en 17 estudios con 10.1%, IMP en 15 estudios con 6.5%. De Clase D, OXA-51 se buscó en todos los estudios como un gen de resistencia intrínseca en *A baumannii*, seguido de OXA-23-like en 22 estudios con una prevalencia de 64%, OXA-58-like en 19 estudios con 6.7%, OXA-24-like en 18 estudios con 15.8% siendo los de mayor importancia.

Respecto a la distribución de carbapenemasas en las diferentes regiones de la OMS, no fue significativo, ya que hacen falta más estudios que evalúen genes de resistencia en población pediátrica.

## **CONCLUSIONES**

Mediante la realización de esta revisión sistemática se planteó un panorama global inicial de presencia de genes de resistencia a carbapenémicos a nivel mundial, no se pudo realizar metanálisis por la heterogeneidad de los estudios. Hace falta más información a nivel mundial.

**PALABRAS CLAVE:** carbapenem-resistant genes, *Acinetobacter baumannii*,  
pediatrics, oxacillinases, metallo- $\beta$ -lactamases, CRAB (carbapenem-resistant  
*Acinetobacter baumannii*)

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

*Acinetobacter* es un cocobacilo Gram negativo, oportunista, para el cual hay descritas por lo menos 31 especies. *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. pittii*, y *A. nosocomialis* forman el complejo *A. calcoaceticus*-*A. baumannii* debido a la dificultad para diferenciarlas entre ellas por sus propiedades fenotípicas similares(1). Dentro del complejo, *A. baumannii* es el más relevante clínicamente por su alta asociación a infecciones nosocomiales, entre ellas las más comunes son neumonía asociada a los cuidados de la salud y bacteriemia (2).

Las infecciones nosocomiales por *A. baumannii* son más frecuentes que las adquiridas en la comunidad debido a la capacidad de este microorganismo de producir biofilm y colonizar equipo médico (3).

La OMS(Organización Mundial de la Salud) publicó una lista de “Patógenos Prioritarios” por su resistencia a antibióticos en aumento dentro de las que se incluyen 12 familias, entre ellas el complejo *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemasas(4).

Los factores de riesgo para las infecciones por CRAB son una estancia hospitalaria prolongada, cirugías y uso de antibióticos previos (5).

La resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos puede darse por distintos mecanismos, como una disminución en la afinidad por las proteínas de unión a penicilinas, por la producción de betalactamasas, aumento en la expresión de bombas de eflujo, o la disminución en la expresión de los canales de membrana externa(6). De estos, el principal mecanismo de resistencia es la producción de

betalactamasas, que se puede dividir en cuatro clases moleculares de acuerdo con la clasificación de Ambler: A, B, C y D. Para *A. baumannii* las más relevantes son la clase B y D, las cuales tienen un mecanismo de hidrólisis distinto. La clase B actúa mediante iones de zinc, mientras que la clase D lo hace mediante un intermediario covalente acil-enzima(6,7). Dentro de la clase B las enzimas con más relevancia clínica son las blaVIM, blaIMP, blaNDM, y de la clase D las enzimas blaOXA-23, blaOXA-24 y blaOXA-51 (7).

La epidemiología molecular de los genes que codifican carbapenemasas en esta bacteria en pacientes pediátricos no se ha descrito por completo, mientras que existe más información sobre los pacientes adultos.

En un estudio en Taiwán, los autores reportaron que en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), *A. baumannii* contribuye entre el 0.2 a 6.9% de todas las bacteriemias, las cuales cuando son ocasionadas por *A. baumannii* resistente a Imipenem se asocian a una mayor mortalidad (46%) que las susceptibles (28.3%)(8).

En Corea se realizó un estudio para valorar los cambios epidemiológicos de las bacteriemias por CRAB en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del 2006 al 2016. En este estudio se observó un cambio del 2004 en el que todas las cepas de *A. baumannii* eran susceptibles a IMI, al 2009 en donde todas fueron resistentes a este antibiótico(9). De los 27 episodios de bacteriemia por *A. baumannii* en este periodo de tiempo se obtuvieron 10 aislamientos, de los cuales, en el 100% se indentificaron genes de resistencia de Clase D OXA-23 like y OXA-51 like, y negativos a OXA-24 like y OXA-54 like(9). En este país, la incidencia de CRAB en adultos fue del 85% en el 2015.

En Estados Unidos, la incidencia de CRAB aumentó del 20.6% en el 2002 a 49.2% en el 2008, y en China se demostró un aumento del 31% en el 2005 a 66.7% en el 2014(5).

En el reporte del 2019 por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) se estimaron cerca de 700 muertes por CRAB y se le atribuyeron 281 millones de dólares por gastos en atención de la salud del 2017(10).

El tratamiento de primera línea para CRAB en pacientes pediátricos es una infusión prolongada de meropenem más una fluoroquinolona, un aminoglucósido y colistina, sin embargo, la creciente pandrogresistencia de *A. baumannii* ha hecho que el tratamiento de último recurso sea la tigeciclina y la colistina, a pesar de que esta última no se ha comprobado su seguridad en niños(5).

El aumento de la resistencia a antibióticos de *A. baumannii*, las muertes anuales, y el gasto en atención de salud que estas infecciones generan la convierten en una emergencia de salud pública. Se necesita aumentar las precauciones, la higiene de manos y fortalecer los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) en los hospitales para detener esta amenaza.

El objetivo del presente estudio es determinar la epidemiología molecular de los genes que codifican carbapenemasas en *A. baumannii* en las infecciones en los pacientes pediátricos a través de una revisión sistemática de los artículos que existen sobre el tema.

## CAPÍTULO III

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones por *A. baumannii* han aumentado considerablemente en el ámbito hospitalario, hasta ser un patógeno de importancia para la OMS y como agente etiológico frecuentemente involucrado en las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS). En pacientes pediátricos de todas las áreas no se han recabado datos estadísticos a nivel mundial sobre la distribución de las carbapenemasas que son un mecanismo de resistencia a carbapenémicos de importancia clínica por su transmisibilidad y el reto siguiente para establecer una terapia antibiótica efectiva. Después de realizar la revisión de la epidemiología en nuestro hospital, encontramos que la información en la población pediátrica es poca, por lo que realizar esta revisión sistemática nos permite recopilar la información existente sobre estudios moleculares que se hayan realizado para mostrar un panorama actual de la distribución mundial.

## **CAPÍTULO IV**

### **JUSTIFICACIÓN**

Conocer la epidemiología global de las infecciones por *Acinetobacter baumannii* productoras de carbapenemasas y los genes implicados en dicha resistencia. Actualmente, la información de estas infecciones en niños es escasa, no se cuenta con suficiente información sobre los genes implicados en la resistencia de este microorganismo que es cada vez más frecuente en IAAS por lo que la realización de una revisión sistemática que describa los aspectos relevantes de la infección podría tener un impacto mundial en el tratamiento y uso de antimicrobianos o desarrollo de nuevos fármacos para combatir esta infección.

## **CAPÍTULO V**

### **HIPÓTESIS**

Esta revisión sistemática al ser descriptiva no cuenta con hipótesis.

## CAPÍTULO VI

### OBJETIVOS

#### OBJETIVO GENERAL

- Describir la epidemiología molecular de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos y sus genes de resistencia.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los principales estudios realizados para la identificación de cepas de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos.
- Determinar las poblaciones pediátricas en las que se ha estudiado la resistencia a carbapenémicos y la búsqueda molecular de genes de resistencia asociada.
- Describir las muestras clínicas que se han estudiado para el aislamiento de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos con estudio molecular de genes de resistencia.

## **CAPÍTULO VII**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **DISEÑO-TIPO DE ESTUDIO**

Revisión sistemática

#### **POBLACIÓN Y MUESTRA**

Esta revisión incluyó diversidad de estudios en pacientes pediátricos de todas las edades (neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes), que informaron el aislamiento de *A. baumannii*, se buscó intencionadamente la resistencia a carbapenémico, y se realizó PCR para identificación de genes de resistencia blaNDM, blaVIM, blaKPC, blaIMP, blaOXA-66, blaOXA-72, blaOXA-80, blaOXA-40, blaOXA-48, blaOXA-58, bla-OXA-23 y blaOXA-24 así como blaOXA-51 como parte de la identificación de *A. baumannii*.

Los resultados de interés incluyeron: (1) región de la Organización Mundial de la Salud (OMS) donde se realizó el estudio, (2) población pediátrica estudiada, (3) servicio hospitalario donde se realizó el estudio y (4) tipo de muestra clínica donde se realizó el aislamiento.

Se excluyeron los estudios que se realizaron en población abierta y no definían adecuadamente la población pediátrica, estudios que no estuvieran en inglés, y que fueran publicados después de mayo 2023.

#### **CRITERIOS (INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN, ELIMINACIÓN)**

##### **Criterios de inclusión**

- 1) Estudios de cualquier tipo que hayan realizado estudios moleculares para la identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en *A baumannii*.
- 2) Estudios que informaron el aislamiento de *A. baumannii*, susceptibilidades antimicrobianas incluyendo carbapenémicos y realizaron estudios moleculares a estas cepas.

### **Criterios de exclusión**

- 1) Estudios que incluyeron población general y no reportaron de manera ordenada y definida a los hallazgos de la población pediátrica.
- 2) Estudios que definieron la resistencia a carbapenémicos pero, no realizaron estudio molecular.

### **Criterios de eliminación**

- 1) Estudios con datos incompletos o en otro idioma diferente al inglés en la fase de full text.

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Este estudio se adhiere a la declaración de los Elementos de Información Preferidos para los Protocolos de Revisión Sistemática y Meta-Análisis (PRISMA-P). Esta revisión sistemática está en proceso de registro en PROSPERO.

### **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y ADMINISTRACIÓN DE DATOS**

Un bibliotecario experimentado, con el apoyo de los investigadores principales del estudio, diseñó y dirigió la estrategia de búsqueda, que se revisó y aprobó por todos

los investigadores. Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica en las bases de datos más relevantes desde su inicio hasta mayo 2023 incluyendo SCOPUS (Elsevier, Amsterdam, Holanda), the Excerpta Medica Database (Embase, Amsterdam, Holanda), Medline (La Librería de Medicina Nacional de Estados Unidos, Bethesda, Maryland), and Web of Science (Clarivate Analytics, Filadelfia, Pensilvania). Para esta búsqueda se utilizaron las palabras clave: carbapenem-resistant genes, *Acinetobacter baumannii*, pediatrics, oxacillinases, metallo- $\beta$ -lactamases, CRAB (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*).

Los estudios que resultaron de dicha búsqueda se cargaron en Distiller Systematic Review (DSR) para la revisión de los resúmenes y textos completos.

## **PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

La selección de estudios se llevó a cabo en dos fases. En cada fase de esta revisión, cuatro revisores independientes trabajaron por duplicado para evaluar la elegibilidad de los estudios. Además, se evaluó mediante la estadística Kappa la concordancia entre revisores ajustada al azar. Previo a cada fase, se realizó una prueba piloto para estandarizar los criterios de los revisores, la cual se repitió hasta que obtuvo un índice Kappa  $>0.7$ . Posterior a ello, se analizaron los resúmenes que, cuando los revisores estuvieron de acuerdo los estudios, se pasaban al examen del texto completo o se excluían. En caso de discordancia entre revisores, los estudios se incluyeron para la revisión a texto completo.

## **PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Dos revisores independientes, trabajaron por duplicado, recuperaron la información requerida de todos los artículos elegibles mediante un formulario de extracción de datos diseñado por los revisores. La información de interés se registró en una base de datos utilizando Microsoft Excel 2020 (Redmond, Washington), la cual fue diseñada antes de la fase de extracción, incluyendo información general del estudio (autores, país, región de la OMS, periodo de estudio) año de publicación, grupo de edad, espécimen, número de aislamientos, número de aislamientos resistentes a carbapenémicos, método de identificación molecular de carbapenemasas y carbapenemasas identificadas, se calcularon porcentajes de resistencia a carbapenémicos de cada estudio y los porcentajes de presencia de carbapenemasa según los evaluados en cada estudio. Los desacuerdos se resolvieron mediante un consenso, y cuando esto no fuera posible, un tercer revisor tomaba la decisión final.

## **RIESGO DE SESGO**

Para el riesgo de sesgo en los estudios individuales se evaluó mediante la revisión independiente por duplicado por parte de dos revisores, los desacuerdos se resolvieron por consenso y de no ser posible por un tercer revisor con experiencia en el tema.

## **SÍNTESIS DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó una tabla donde se recopilaron de manera descriptiva los hallazgos de cada estudio incluido, teniendo en cuenta las características de la población, el país y zona de la OMS, así como los genes de resistencia estudiados. Los resultados de interés se reportan en frecuencias y porcentajes, los resultados no fueron aptos para

un metaanálisis por su heterogeneidad, sin embargo, se realizaron mapas con la distribución encontrada de los principales genes de resistencia encontrados.

## **CAPÍTULO VIII**

### **RESULTADOS**

En esta búsqueda sistemática, se revisaron 2669 posibles estudios (Figura 1). Después del cribado, 189 artículos se recuperaron para lectura completa. Hasta junio de 2023 se encontraron 24 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

De los estudios revisados, 20 se publicaron de 2018 a 2023, siendo China el país con más publicaciones. Los estudios se clasificaron de acuerdo a las regiones de la OMS, encontrando en la Región Europea 6 estudios, en la Región Pacífico Occidental 6 estudios, Región del Mediterráneo Oriental 4 estudios, Región de las Américas 4 estudios, Región de Asia Sudoriental 3 estudios y en la Región Africana únicamente un estudio.

De los grupos de edad que se estudiaron, 11 estudios incluyeron todos los grupos de edad pediátricos (neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes), 6 estudios excluyeron neonatos y 6 solo incluyeron neonatos, un solo estudio excluyó neonatos y lactantes.

El origen de los aislamientos fue variado, la mayoría de los estudios incluyeron muestras diversas, 9 de ellos solo incluyeron un origen (sangre 3/9, piel y heces 2/9, respiratorio e hisopado rectal 1/9). El 66.6% de los estudios incluyó muestras de sangre, el 54.1% muestras respiratorias, 33.3% de piel, 24% de orina, 20.8% de catéter y líquido cefalorraquídeo (LCR) en el mismo porcentaje, de igual manera 16.6% de heces e hisopado rectal, 12.5% de líquido peritoneal y 25% de otros

aislamientos (fluido estomacal, absceso, exudado, tejido mediastinal, colesteatoma).

El tamaño de muestra fue variable (8-131) con un total de pacientes de 1229, con una prevalencia global de resistencia a carbapenémicos de 60.3%. De acuerdo a las regiones de la OMS, en el único estudio incluido de la Región Africana se presentó la menor prevalencia con un 13.24%, seguido de la Región de las Américas con un 45%, la Región del Pacífico occidental con 53.7%, la Región de Asia sudoriental con 60%, la Región Europea con 63.7% y la mayor prevalencia en la Región del Mediterráneo oriental con un 88.3%.

Todos los estudios incluyeron la reacción en cadena de polimerasa (PCR) como método de identificación de enzimas carbapenemasas, se estudiaron en diferentes proporciones carbapenemasas, de Clase A únicamente KPC en 11 estudios con una prevalencia de 1.4%, carbapenemasas de Clase B NDM en 15 estudios con una prevalencia de 10.9%, VIM en 17 estudios con 10.1%, IMP en 15 estudios con 6.5%. De las de Clase D, OXA-51 se buscó en todos los estudios como un gen de resistencia intrínseca en *A baumannii*, seguido de OXA-23-like en 22 estudios con una prevalencia de 64%, OXA-58-like en 19 estudios con 6.7%, OXA-24-like en 18 estudios con 15.8%, OXA-48 y OXA-40-like en 3 estudios con 33% y 18.1% respectivamente. Dos estudios incluyeron además OXA-66, OXA-72 y OXA-80 con una prevalencia de 50%, sin significancia global.

Respecto a la distribución de carbapenemasas en las diferentes regiones de la OMS, no fue significativo porque hacen falta más estudios que evalúen genes de resistencia en población pediátrica. En la región Africana, un único estudio cumplió con las características de esta revisión, se estudiaron varios genes de clase B y D

principalmente encontrando únicamente presencia de blaOXA-23-like en el 88% de las cepas resistentes a carbapenémicos. En la región de las Américas, del total de estudios se reportó una prevalencia promedio de 87.8% de OXA-23-like, también se reportaron presencia de OXA-58 y OXA-24 en menos del 10% de las cepas resistentes a carbapenémicos, en esta región no se encontraron carbapenemasas de Clase A y B. En Asia sudoriental se reportó una mayor presencia de OXA-23-like con 49.6%, así como NDM y OXA-80 en un bajo porcentaje.

Otras regiones, como la Europea, se encontró de igual manera OXA-23-like como gen de mayor prevalencia, aunque se reportaron otros como OXA-66 y OXA-72(133), fue una de las regiones donde se encontraron más estudios así como en Pacífico occidental, que de igual manera reportó una prevalencia de OXA-23-like de 63.6%, además de identificar otras clases de carbapenemasas como blaNDM, blaVIM y blaIMP. Por último, en la región del Mediterráneo oriental OXA-23-like fue de mayor prevalencia con un 63.45%, se encontraron otros genes de clase A y B en menor proporción, así como la identificación de OXA-40-like que no se reportó en ninguna otra región(11).

## CAPÍTULO IX

### DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática buscamos brindar un panorama global de la distribución de las carbapenemasas presentes en los aislamientos de *A. baumannii* en las distintas regiones del mundo en pacientes pediátricos, ya que no existe hasta el momento ninguna de este tipo.

*A. baumannii* es un patógeno prioritario, según la OMS, por su variabilidad en mecanismos de resistencia, siendo los genes de resistencia una de las más importantes por su transmisibilidad. La identificación de resistencia a carbapenémico nos invita a buscar el origen de esta, lo que encontramos en esta revisión sistemática, una prevalencia global de resistencia a carbapenémicos de 60.3%, con una gran variabilidad regional.

Hao-Yuan Lee(8) y colaboradores estudiaron pacientes neonatos con bacteriemia por *A. baumannii* en Taiwán, encontraron una baja prevalencia de resistencia a carbapenémicos en este grupo de edad, mientras que en la India, el estudio liderado por Somdatta Chatterjee(12) identificaron diferentes especies de *Acinetobacter*, predominantemente *A. baumannii* de los cuales presentaron una resistencia a Imipenem >50%, ambos en la región de Asia sudoriental.

Se identificaron además *A. baumannii* en brotes hospitalarios en neonatos en Serbia por I. Gajic(13) y Grecia por Olga Tsiatsiou ambos estudios únicamente reportaron carbapenemasas de clase D, de muestras clínicas diversas, que a diferencia de lo que se ha reportado en general en la población pediátrica, en este grupo etario se ha reportado una prevalencia de OXA-23-like de 29.8%(8,12–15), mientras que en

estos estudios de brote no se reportó la presencia de dicha carbapenemasa que fue estudiada en ambos.

Por último, en Nápoles, Zarrilli y colaboradores realizaron un estudio, en población neonatal, donde realizaron hisopados rectales y nasofaríngeos para definir estados de portador y colonización de *A. baumannii*, se realizó un estudio de clonalidad por el antecedente de un brote en la Unidad de Cuidados Intensivos de la misma institución, y solo se realizó PCR para OXA-23-like con una prevalencia del 100%(15).

En la región del Mediterráneo oriental, específicamente en Irán, encontramos dos estudios realizados en pacientes quemados, primero Abazar y colaboradores(16) en Irán recuperaron de muestras de piel *A baumannii* con una resistencia a carbapenémico del 94.5%, de igual manera se identificó bioquímicamente la producción de MBL con una identificación molecular alta de blaVIM (62.3%), blaIMP (30.4%) y blaNDM (4.3%) coexistiendo principalmente con blaOXA-23-like que presentó una prevalencia de 85.1% de las cepas identificadas, mientras que Reza Ranjbar no identificaron genes de carbapenemasas de clases A y B, únicamente de D, siendo OXA-23-like con mayor presencia en 85.1% de los aislamientos resistentes a carbapenémicos(11).

En Latinoamérica se han publicado algunos estudios relacionados a CRAB y sus mecanismos de resistencia, principalmente en Brasil. Si bien, estos no fueron en población pediátrica específicamente, al ser principalmente una IAAS, cobra importancia al conocer la epidemiología de cada nosocomio. Lima y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática en pacientes con quemaduras, donde encontraron que las carbapenemasas de tipo OXA fueron el principal mecanismo

implicado en la baja susceptibilidad a betalactámico, seguido de metalobetalactamasas y KPC, muy similar a los datos encontrados en esta revisión que igualmente incluyó pacientes de distintas partes del mundo(17). Otro estudio original realizado también en Brasil en pacientes con fibrosis quística, se detectó colonización por *A. baumannii* en pacientes pediátricos previamente hospitalizados que mostraron una baja prevalencia de resistencia a carbapenémicos, comparado con otros estudios incluidos en esta revisión, con un 30%, siendo blaOXA-23-like el único gen identificado.(18)

En México se llevó a cabo un estudio en un hospital del noreste de México, sin embargo, fue publicado posterior al cierre de este proyecto, primero una serie de casos en población pediátrica, donde se identificaron 6 infecciones por CRAB en pacientes con comorbilidades, la mayoría de ellos fueron neonatos, y en todos los aislamientos se detectó blaOXA-24, mientras que en la mitad de estos coexistían la presencia de blaIMP(19), este mismo grupo continuó su estudio publicando posteriormente un estudio (20) con 21 aislamientos no duplicados obtenidos de muestras clínicas diversas que mostraron una presencia de 100% de blaOXA-24 mientras que blaIMP fue detectado en el 57% de los aislamientos, lo que contrasta los hallazgos reportados por Bello-López y Mancilla-Rojano, ambos incluidos en esta revisión sistemática con población del centro de México donde no se reportan cepas portadoras de blaIMP ni otras enzimas de clases A y B, con una prevalencia de blaOXA-24 menor al 5%(21,22).

En la población adulta, también se han realizado algunos estudios dada la creciente importancia de aislamientos de CRAB en las últimas décadas, un estudio publicado en 2018, realizado por da Silva y colaboradores, en 2 UCIs en Brasil, se trata de un

estudio de casos y controles donde reportan la presencia de *A. baumannii* productores de OXA-23 en 15% de los aislamientos identificados como resistentes a carbapenemicos fueron positivos para esta carbapenemasa de clase D, durante un periodo de estudio de 2 años, donde además se buscaron otros genes codificantes de resistencia a betalactámicos sin ser identificados.(23)

Mientras que en Canadá, se llevó a cabo un Programa de Vigilancia Nosocomial para la identificación de especies de *Acinetobacter* productoras de betalactamasas de 2010-2016 no se identificó un aumento significativo de aislamiento del patógeno, sin embargo, se identificó que casi un 40% de los pacientes que tuvieron un aislamiento de este tipo habían salido fuera del país en los 12 meses previos al aislamiento, y al igual que lo reportado en la actualidad blaOXA-23-like fue el gen mayormente identificado. (24)

En la Figura 2 podemos observar la distribución mundial de los principales genes de resistencia en *A. baumannii* en pacientes pediátricos blaOXA-23, blaOXA-24, blaIMP y blaNDM, si bien, no encontramos una cantidad considerable de estudios, es importante continuar haciendo investigación de este tipo para ampliar este primer panorama global de genes de resistencia, es fundamental su conocimiento para crear estrategias para frenar la transmisión así como opciones de tratamiento en este tipo de infecciones que se han convertido en un problema de salud pública.

## **CAPÍTULO X**

### **CONCLUSIONES**

Esta revisión sistemática presenta un panorama global inicial sobre la resistencia a carbapenémicos en *A. baumannii* mediante genes de resistencia en población pediátrica. En pediatría no existe suficiente información al respecto, además la infección por CRAB se ha convertido en un problema en los últimos años, por lo que además de tener más y mejores estudios epidemiológicos, también es necesario crear estrategias para detener su propagación.

Observamos una alta prevalencia de OXA-23-like sin preferencia de zonas geográficas, sin embargo, no existe información de todos los países. Respecto al análisis por regiones de la OMS, la región Africana es un área de oportunidad.

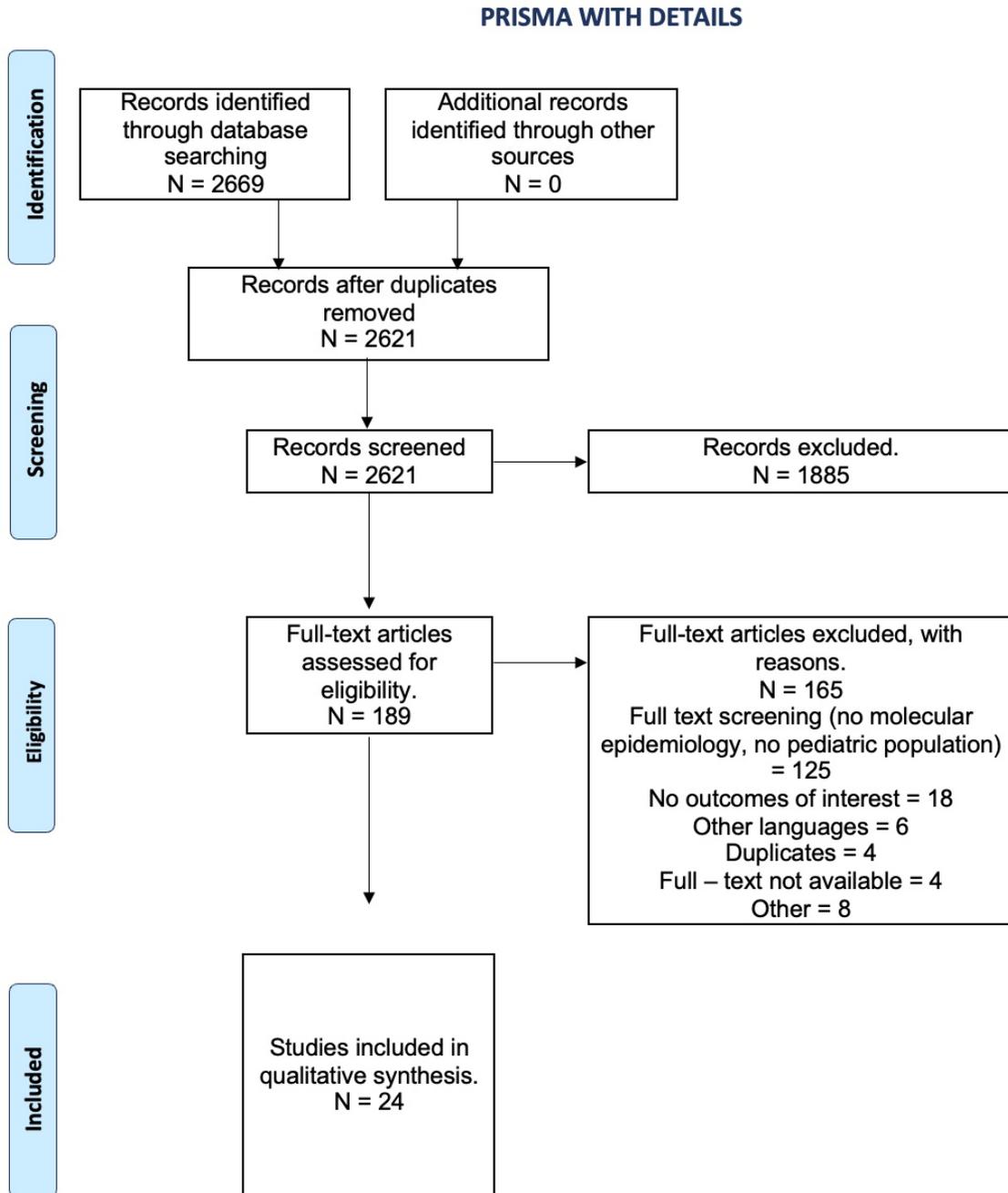
Dada la heterogeneidad de los estudios encontrados no fue posible realizar un metaanálisis.

Aunque CRAB se ha reportado como un patógeno relacionado con las IAAS, la supervivencia de pacientes que han estado críticamente enfermos y han sido colonizados por este tipo de patógenos pueden cambiar su epidemiología en un futuro.

# CAPÍTULO XI

## ANEXOS

Figura 1. PRISMA Flow Chart.



Additions to the original PRISMA Flow Diagram, Copyright © 2021, Evidence Partners Inc., All Rights Reserved.  
Adapted from "Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097"  
For more information, visit: [www.evidencepartners.com](http://www.evidencepartners.com) , [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)

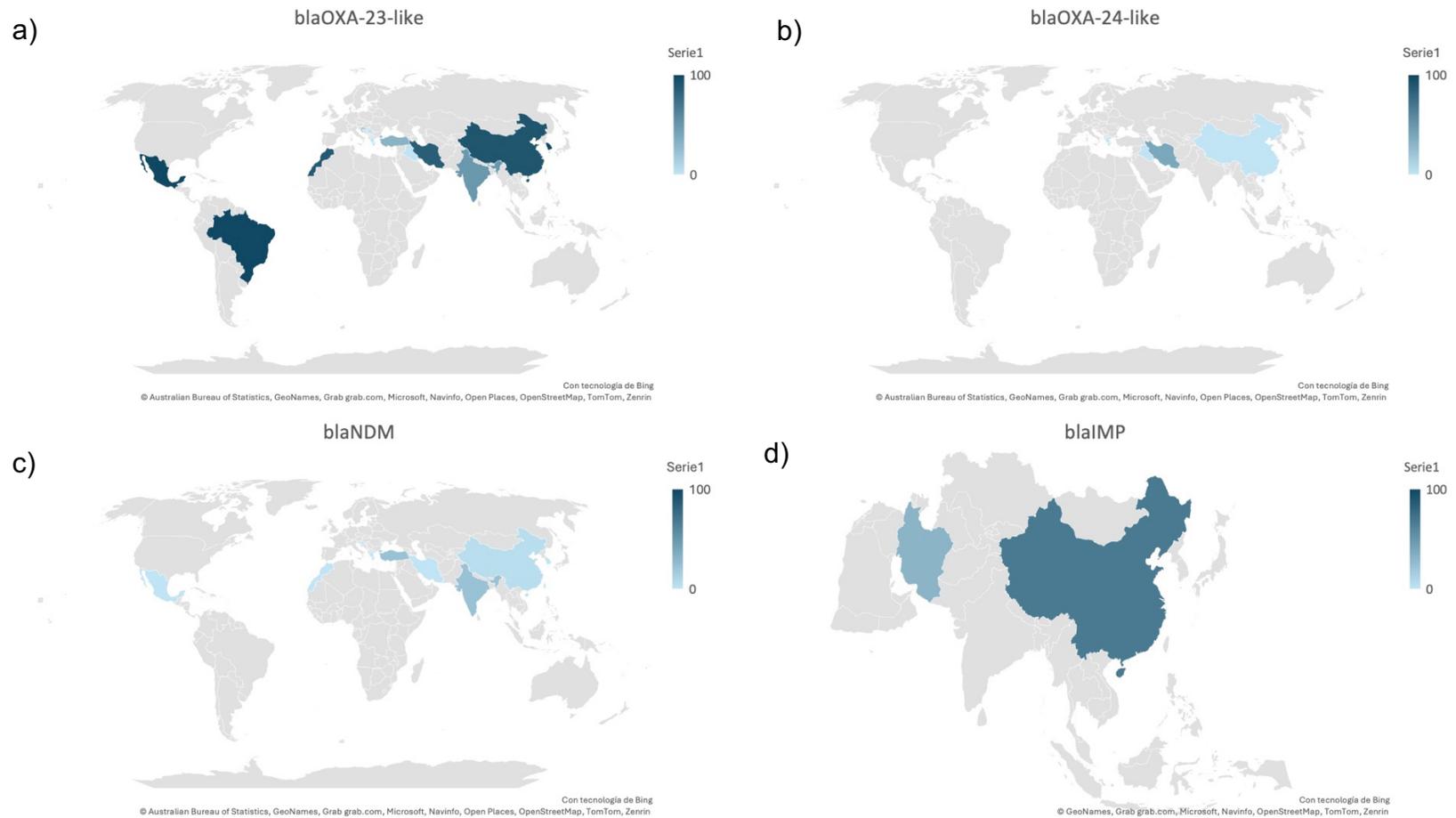
**Tabla 1. Tabla de características de los estudios incluidos.**

Primer autor	Año	País	Región de la OMS	Características del estudio	n	Genes estudiados
<b>A. Karaaslan, et al. (25)</b>	2015	Turquía	Europea	Estudio de colonización en hisopado rectal.	55	blaVIM, blaIMP, blaNDM, blaSPM, blaKPC, blaGES, blaOXA-48, blaOXA-51, blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-58
<b>Abazar Pournajaf, et al.(16)</b>	2018	Irán	Mediterráneo oriental	Estudio en muestras de piel en pacientes quemados	73	blaVIM, blaIMP, blaSIM, blaGIM, blaNDM, blaSPM, bla AIM, blaDIM, blaKPC, blaGES, blaOXA-51, blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-58
<b>Amarela Lukic Grlic, et al. (26)</b>	2019	Croacia	Europea	Muestras clínicas de diferentes orígenes, 10 de infecciones, 2 de colonizaciones	12	blaOXA-23, blaOXA-24
<b>Btissam Arhoune, et al.(27)</b>	2019	Marruecos	Africana	Estudio de portador intestinal	68	blaOXA-51, blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-58, blaVIM, blaIMP, blaNDM, blaKPC
<b>Dongsub Kim, et al.(9)</b>	2022	Corea	Asia sudoriental	Estudio en infección de torrente sanguíneo en pacientes de la UTIP	27	blaVIM, blaIMP, blaGIM, blaNDM-1, blaKPC, blaOXA-51, blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-58, blaOXA-48
<b>Elena Bello López, et al.(22)</b>	2020	México	Américas	Estudio en población pediátrica de muestras clínicas diversas	24	blaOXA-51, blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-58, blaOXA-214, blaVIM, blaIMP, blaCTX-M, blaGIM, blaNDM, blaSPM, bla SHV, blaTEM, blaKPC, blaGES, blaPER, blaBEL
<b>G. A. Rocha, et al.(18)</b>	2017	Brasil	Américas	Estudio en pacientes con fibrosis quística, se seleccionaron las muestras de pacientes pediátricos, solo muestras respiratorias.	32	blaOXA-51-like, blaOXA-23-like, blaOXA-24-like, blaOXA-58-like, blaOXA-143-like
<b>Hao-Yuan Lee, et al.(8)</b>	2017	Taiwán	Asia sudoriental	Estudio en pacientes neonatos con bacteriemia por <i>A. baumannii</i>	40	blaOXA-51, blaOXA-23, blaOXA-40, blaOXA-58, blaOXA-54, blaADC-1, blaADC-29, blaIMP-1, blaVIM-1, blaVIM-2
<b>I. Gajic, et al.(13)</b>	2021	Serbia	Europea	Estudio de casos y controles en un brote por <i>A. baumannii</i> en UCIN	13	blaOXA-51, blaOXA-23-like, blaOXA-24-like, blaOXA-58-like, blaOXA-143-like

<b>Jetsi Mancilla Rojano, et al. (21)</b>	2020	México	Américas	Estudio realizado en cepas previamente identificadas de pacientes hospitalizados.	88	blaOXA-51, blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-58
<b>Mohanned Mohammed Hamza, et al. (28)</b>	2020	Iraq	Mediterráneo oriental	Estudio realizado en 3 hospitales, se incluyeron muestras clínicas diversas	27	blaNDM
<b>Mónica Cerezales, et al. (29)</b>	2018	Bolivia	Américas	Estudio en muestras clínicas diversas en un centro.	36	blaOXA-23-like
<b>Neda Yousef Nojookambari, et al. (2)</b>	2021	Irán	Mediterráneo oriental	Estudio en muestras clínicas diversas en un centro.	60	blaTEM, blaSHV, blaCTX-M, blaVEB, blaPER, blaGES, blaIMP, blaVIM, blaNDM, blaOXA-51-like, blaOXA-24-like, blaOXA-23-like, blaOXA-58-like
<b>Olga Tsiatsiou, et al. (14)</b>	2014	Grecia	Europea	Estudio de brote en UCIN, muestras clínicas diversas	8	blaIMP, blaVIM, blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-58
<b>R. Zarrilli, et al. (15)</b>	2012	Italia	Europea	Estudio en neonatos para definir estado de portador y colonización en hisopado nasofaríngeo y rectal	22	blaOXA-23
<b>Reza Ranjbar, et al. (11)</b>	2019	Irán	Mediterráneo oriental	Estudio en muestras de piel en pacientes quemados.	55	bla-NDM, bla-VIM, bla-KPC, bla-IMP, bla-OXA-40, bla-OXA-58, bla-OXA-23
<b>Sandip Patil, et al. (6)</b>	2019	China	Pacífico occidental	Estudio en un centro pediátrico, muestras clínicas diversas y resistencia de microorganismos Gram negativos	10	mcr-I, blaCTX-M, blaNDM-1, blaKPC, blaTEM, blaSHV, blaGES, blaCARB, blaVEB, blaOXA-48, blaSME, blaVIM
<b>Somdatta Chatterjee, et al. (12)</b>	2016	India	Asia sudoriental	Estudio en muestras sanguíneas de neonatos con sepsis.	68	blaNDM, blaVIM, blaIMP, blaOXA-58, blaOXA-24, blaOXA-23
<b>Theodoros Karampatakis, et al. (30)</b>	2019	Grecia	Europea	Estudio en muestras clínicas diversas en una unidad de cuidados intensivos	17	blaTEM, blaSHV, blaCTX-M, blaVIM, blaNDM, blaKPC, blaOXA-48-like, blaOXA-58-like, blaOXA-23-like
<b>Xiao Xu, et al. (5)</b>	2021	China	Pacífico occidental	Estudio en muestras clínicas de una unidad de cuidado intensivo pediátrica	131	blaOXA-24, blaOXA-58, blaOXA-24, blaOXA-23

<b>Xing Wang, et al. (31)</b>	2020	China	Pacífico occidental	Estudio en muestras clónicas y ambientales de un hospital pediátrico.	88	blaOXA-23, blaOXA-58, blaOXA-24 blaVIM, blaIMP
<b>Yanling Feng, et al.(32)</b>	2021	China	Pacífico occidental	Estudio en muestras de heces de pacientes hospitalizados para tamizaje de portadores de bacterias resistentes	112	blaNDM, blaVIM, blaKPC, blaIMP, blaOXA-66,blaOXA-72, blaOXA-80, blaOXA-40, blaOXA-48, blaOXA-58, blaOXA-24, blaOXA-23
<b>Yili Chen, et al.(1)</b>	2018	China	Pacífico occidental	Estudio de muestras clínicas de pacientes hospitalizados en la UTIP	86	blaVIM, blaIMP, blaSPM, blaNDM-1, blaKPC, blaOXA-51,blaOXA-23, blaOXA-24, blaOXA-58
<b>Yunfen Zhu, et al.(7)</b>	2022	China	Pacífico occidental	Estudio en muestra clínicas diversas de pacientes pediátricos	77	blaVIM, blaIMPO, blaNDM, blaAIM, blaSPM, blaBIC, blaGIM, blaOXA-23. blaOXA-51, blaOXA-2, blaOXA-10, blaOXA-24

**Figura 2. Mapas de distribución mundial de genes de resistencia en *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en niños.**



a) b) c) Presencia de genes de resistencia a carbapenémicos en *A. baumannii* a nivel mundial. d) blaIMP, en las regiones del Mediterraneo oriental y Pacifico occidental

## CAPÍTULO XII

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Dec 4;18(1).
2. Yousefi Nojookambari N, Sadredinamin M, Dehbanipour R, Ghalavand Z, Eslami G, Vaezjalali M, et al. Prevalence of  $\beta$ -lactamase-encoding genes and molecular typing of *Acinetobacter baumannii* isolates carrying carbapenemase OXA-24 in children. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2021 Dec 1;20(1).
3. Hafiz TA, Alghamdi SS, Mubarak MA, Alghamdi SSM, Alothaybi A, Aldawood E, et al. A two-year retrospective study of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* respiratory infections in critically ill patients: Clinical and microbiological findings. J Infect Public Health. 2023 Mar 1;16(3):313–9.
4. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. Vol. 10, Pathogens. MDPI AG; 2021.
5. Xu X, Xu C, Salisu RB, Xu W. Beta-lactamase gene expression level of hospital-acquired CRAB isolated from children in Picu. Infect Drug Resist. 2021;14:3195–205.
6. Patil S, Chen H, Zhang X, Lian M, Ren PG, Wen F. Antimicrobial resistance and resistance determinant insights into multi-drug resistant gram-negative

- bacteria isolates from paediatric patients in China. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3625–34.
7. Zhu Y, Zhang X, Wang Y, Tao Y, Shao X, Li Y, et al. Insight into carbapenem resistance and virulence of *Acinetobacter baumannii* from a children's medical centre in eastern China. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022 Dec 1;21(1).
  8. Lee HY, Hsu SY, Hsu JF, Chen CL, Wang YH, Chiu CH. Risk factors and molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonates. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2018 Jun 1;51(3):367–76.
  9. Kim D, Lee H, Choi J sik, Croney CM, Park KS, Park HJ, et al. The Changes in Epidemiology of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia in a Pediatric Intensive Care Unit for 17 Years. *J Korean Med Sci.* 2022;37(24).
  10. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. Atlanta, Georgia; 2019 Nov. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>
  11. Ranjbar R, Farahani A. Study of genetic diversity, biofilm formation, and detection of Carbapenemase, MBL, ESBL, and tetracycline resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from burn wound infections in Iran. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Nov 7;8(1).
  12. Chatterjee S, Datta S, Roy S, Ramanan L, Saha A, Viswanathan R, et al. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* and other *Acinetobacter* spp. causing neonatal sepsis: Focus on NDM-1 and its linkage to ISAbA125. *Front Microbiol.* 2016 Aug 8;7(AUG).
  13. Gajic I, Jovicevic M, Milic M, Kekic D, Opavski N, Zrnica Z, 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 Jun 1;112:54–60.
14. Tsiatsiou O, Iosifidis E, Katragkou A, Dimou V, Sarafidis K, Karampatakis T, et al. Successful management of an outbreak due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2015 Jan 1;174(1):65–74.
  15. Zarrilli R, Di Popolo A, Bagattini M, Giannouli M, Martino D, Barchitta M, et al. Clonal spread and patient risk factors for acquisition of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a neonatal intensive care unit in Italy. *Journal of Hospital Infection*. 2012 Dec;82(4):260–5.
  16. Pournajaf A, Rajabnia R, Razavi S, Solgi S, Ardebili A, Yaghoubi S, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from pediatric burns patients in an Iranian hospital. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2018 Jan 1;17(1):135–41.
  17. Lima WG, Silva Alves GC, Sanches C, Antunes Fernandes SO, de Paiva MC. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injury: A systematic review and meta-analysis. Vol. 45, *Burns*. Elsevier Ltd; 2019. p. 1495–508.
  18. Rocha GA, Lima DF, Rodrigues ER, Leão RS, Folescu TW, Firmida MC, et al. Species distribution, sequence types and antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. from cystic fibrosis patients. *Epidemiol Infect*. 2018 Mar 1;146(4):524–30.
  19. Bejarano JIC, Diaz JL, Cavazos ME de la O, Alanis HS, de los Santos AHM, Villaseñor FE, et al. Case Report: Molecular Characterization of Bloodstream

- Infections due to Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Pediatric Case Series. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2023;109(6):1270–3.
20. Castillo Bejarano JI, Llaca Díaz J, E La O Cavazos ME, Sánchez Alanís H, Mascareñas De Los Santos AH, Espinosa-Villaseñor F, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in Children From a Third-Level Hospital in Mexico: Clinical Characteristics and Molecular Epidemiology. J Pediatric Infect Dis Soc. 2023 Jul 1;12(7):431–5.
  21. Mancilla-Rojano J, Ochoa SA, Reyes-Grajeda JP, Flores V, Medina-Contreras O, Espinosa-Mazariego K, et al. Molecular Epidemiology of *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* Complex Isolated From Children at the Hospital Infantil de México Federico Gómez. Front Microbiol. 2020 Oct 15;11.
  22. Bello-López E, Rocha-Gracia R del C, Castro-Jaimes S, Cevallos MÁ, Vargas-Cruz M, Verdugo-Yocupicio R, et al. Antibiotic resistance mechanisms in *Acinetobacter spp.* strains isolated from patients in a paediatric hospital in Mexico. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Dec 1;23:120–9.
  23. Da Silva KE, Maciel WG, Croda J, Cayô R, Ramos AC, De Sales RO, et al. A high mortality rate associated with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ST79 and ST25 carrying OXA-23 in a Brazilian intensive care unit. PLoS One. 2018 Dec 1;13(12).
  24. Boyd DA, Mataseje LF, Pelude L, Mitchell R, Bryce E, Roscoe D, et al. Results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program for detection of

- carbapenemase-producing *Acinetobacter* spp. in Canadian hospitals, 2010-16. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019 Feb 1;74(2):315–20.
25. Karaaslan A, Soysal A, Altinkanat Gelmez G, Kepenekli Kadayifci 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*. 2016 Jan 1;92(1):67–72.
26. 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 Mar 1;64(4):167–72.
27. Arhoun B, Oumokhtar B, Hmami F, Fakir S El, Moutaouakkil K, Chami F, et al. Intestinal carriage of antibiotic resistant *Acinetobacter baumannii* among newborns hospitalized in Moroccan neonatal intensive care unit. *PLoS One*. 2019 Jan 1;14(1).
28. Hamza MM, Hadi OM. Detection of qnr A and New Delhi metallo- beta-lactamase-1 (bla NDM-1) in *Acinetobacter baumannii* isolated from clinical samples in Hillah hospitals. *Ann Trop Med Public Health*. 2020 Oct 1;23(14).
29. Cerezales M, Ocampo-Sosa AA, Álvarez Montes L, Díaz Ríos C, Bustamante Z, Santos J, et al. High Prevalence of Extensively Drug-resistant *Acinetobacter baumannii* at a Children Hospital in Bolivia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 Nov 1;37(11):1118–23.
30. Karampatakis T, Tsergouli K, Politi L, Diamantopoulou G, Iosifidis E, Antachopoulos C, et al. Polyclonal predominance of concurrently producing

OXA-23 and OXA-58 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in a pediatric intensive care unit. *Mol Biol Rep*. 2019 Jun 1;46(3):3497–500.

31. Wang X, Du Z, Huang W, Zhang X, Zhou Y. Outbreak of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* ST208 Producing OXA-23-Like Carbapenemase in a Children's Hospital in Shanghai, China. *Microbial Drug Resistance*. 2021 Jun 1;27(6):816–22.
32. Feng Y, Xue G, Feng J, Yan C, Cui J, Gan L, et al. Rapid Detection of New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene Using Recombinase-Aided Amplification Directly on Clinical Samples From Children. *Front Microbiol*. 2021 Jul 22;12.