

# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Caracterización genotípica y Susceptibilidad a antibióticos de  
*Acinetobacter baumannii* aislados en un hospital de 3er Nivel del IMSS



TESIS

Que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias de la Salud

Presenta

**Jesús Abraham Aguilar Campos**

Hermosillo, Sonora

Abril de 2019

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

A mis dos familias, la primera que tuve que me permitió formar la segunda que me conseguí, sin Ustedes no habría nada, salvan el absurdo total.

A los pacientes que en el peor de los escenarios nos permiten aprender de ellos.

A la UMAE No. 2 del IMSS que brindo la confianza, a la Universidad de Sonora e Instituto Mexicano del Seguro Social quien me permitió utilizar sus instalaciones, derivados de pacientes y datos para el desarrollo operativo del proyecto.

## INDICE

	Página
<b>LISTA DE TABLAS</b>	vi
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	vii
<b>OBJETIVOS</b>	viii
General	viii
Específicos	viii
<b>RESUMEN</b>	ix
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>ANTECEDENTES</b>	4
Generalidades	4
<i>Acinetobacter</i>	6
Características microbiológicas	6
Patogenicidad	7
Infecciones causadas por <i>Acinetobacter baumannii</i>	8
<i>Acinetobacter baumannii</i> como patógeno nosocomial	9
Mecanismos de resistencia en <i>Acinetobacter baumannii</i>	10
<i>Acinetobacter baumannii</i> en México	11
Tipificación de Microorganismos	12
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	15
Metodología	15
Tipo de estudio	15
Primoaislamiento	15
Registro de datos	15
Identificación del microorganismo y Susceptibilidad a los antibióticos	16

Criterios de selección	17
Institución participante	17
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión	18
Criterios de eliminación	18
Caracterización Genotípica por ERIC-PCR	18
Análisis Estadístico	19
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	20
Origen hospitalario de los aislamientos	20
Aislamiento por muestra clínica	24
Resistencia a los antibióticos	27
Tipificación por ERIC-PCR de los aislamientos de <i>A. baumannii</i>	31
<b>CONCLUSIONES</b>	46
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	48
<b>APÉNDICES</b>	62
Dictamen Registro R-2018-2602-005	62

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>		<b>Página</b>
I	Incidencia por mes en los primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	21
II	Servicios hospitalarios de los cuales se recuperaron primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	21
III	Muestras clínicas, de las cuales se recuperaron primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	24
IV	Porcentaje de susceptibilidad a los antibióticos de primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> recuperados en áreas no críticas.	28
V	Porcentaje de susceptibilidad a los antibióticos de primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> recuperados en áreas críticas.	28
VI	Prueba de Chi <sup>2</sup> , porcentaje de sensibilidad Críticos-no Críticos.	29
VII	Distribución clonal de primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	35

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Dendrograma generado al utilizar el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación y el coeficiente de Pearson para el análisis de perfiles de susceptibilidad a los antibióticos.	33
2	Dendrograma generado al utilizar el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación y el coeficiente de Pearson para el análisis de perfiles de susceptibilidad a antibióticos seleccionados de primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	34
3	Dendrograma generado al utilizar el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación y el índice Dice para el análisis de perfiles de bandas generados mediante ERIC-PCR de primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	39
4	Dendrograma, con bandas, generado al utilizar el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación y el índice Dice para el análisis de perfiles de bandas generados mediante ERIC-PCR de primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	40
5	Dendrograma generado al utilizar el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación para el análisis de perfiles de bandas generados mediante ERIC-PCR y resultados de pruebas de susceptibilidad a los antibióticos de primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	44
6	Comparación en los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos de primo aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> recuperados de áreas críticas y no críticas.	45

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Caracterizar genotípicamente aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii* causantes de infección en la UMAE No.2 de Ciudad Obregón, Sonora.

### **Objetivos Específicos**

Establecer una relación clonal y el número de cepas diferentes entre los aislados de *A. baumannii* utilizando ERIC-PCR.

Analizar el perfil de sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* obtenidos entre los meses de enero a junio de 2018.

## RESUMEN

*Acinetobacter baumannii* es un patógeno oportunista que se caracteriza por causar infecciones graves en pacientes hospitalizados y por ser multirresistente a los antibióticos. Las infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos se caracterizan por presentar alta mortalidad y es el segundo patógeno más común en la UMAE No. 2 del IMSS de Ciudad Obregón Sonora. Se han descrito en la literatura diversas herramientas para vigilar el comportamiento de bacterias con múltiples resistencias a los antibióticos. La Organización mundial de la Salud ha declarado a esta bacteria como su prioridad número 1 cuando presenta esta variante de resistencia. En el entorno hospitalario se estima que las infecciones son la complicación prevenible más común, conocer la microbiología de los hospitales se convierte en una meta de seguridad y permite tomar mejores decisiones cuando el paciente ha contraído una infección nosocomial. Objetivo. Conocer si *Acinetobacter baumannii* es un problema clonal en el UMAE No. 2, o si se trata de múltiples clones. Además se analizará la prevalencia de sensibilidad a los diferentes antibióticos. Metodología. Se conservaron los aislamientos de *A. baumannii* obtenidos en el laboratorio clínico del UMAE No. 2 de Ciudad Obregón Sonora, en el período de enero a junio del 2019. Se utilizó la técnica de ERIC-PCR para tipificar los aislamientos clínicos y determinar la posible relación clonal entre cada uno de ellos. Se analizaron los informes de laboratorio para conocer la prevalencia de sensibilidad a los antibióticos de los distintos aislamientos obtenidos en áreas críticas y no críticas de la institución. Resultados. Se detectaron por lo menos 8 grupos clonales de *Acinetobacter baumannii* en el hospital de los cuales hay por lo menos 5 aislamientos esporádicos de *Acinetobacter baumannii*, en cuanto a la sensibilidad, ningún antibiótico puede ser recomendado como terapia empírica y todos los aislamientos muestran gran resistencia a los fármacos.

## INTRODUCCIÓN

Existe una gran preocupación en los servicios de la salud por las infecciones bacterianas en el ámbito hospitalario. Una serie de agentes bacterianos con resistencia múltiple a los antibióticos han emergido en los hospitales, y ha hecho que la nueva categoría TOTEM de súper bacterias resistentes entre los que destaca *Acinetobacter baumannii* sea motivo de revisión y preocupación debido a su alto perfil de resistencia a los antibióticos (Rello y cols., 2018) y se han propuesto una serie de nuevas metodologías para su estudio y caracterización.

Las interrogantes dentro de la microbiología no han cesado desde que inició la carrera con antimicrobianos puesto que se observó que existían bacterias que se inhibían con agentes químicos y otras que no (Davies y Davies, 2010). Dilucidar qué las hace resistentes o sensibles a los agentes ha sido motivo de innumerables trabajos de investigación; el advenimiento de técnicas que permiten identificar genes y caracterizar mejor a las bacterias son herramientas que permiten dar visos a los pacientes a través de los médicos sobre cuáles intervenciones quimioterápicas son mejores para combatir las infecciones que los aquejan (Messacar y cols, 2017).

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un fenómeno biológico que es versátil y cada institución debería de conocer sus patrones. No hacerlo supone dificultades a la hora de abordar problemas derivados de las bacterias y puede llevar a decisiones quimioterapéuticas equivocadas, ello se torna límite porque los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de las infecciones bacterianas son escasos comparados con el tamaño de problema que representan. Las intervenciones que se realizan en el área de microbiología comprenden aquellas destinadas a tratar las infecciones una vez establecidas; si bien, sería mejor comprender qué facilita que una bacteria genere infección y tratar de corregir ese factor de riesgo, a manera de corolario, siempre será preferible prevenir una infección que tratarla.

En el caso de *Acinetobacter baumannii* existe un reporte en Brasil sobre su endemicidad en instalaciones hospitalarias, donde la resistencia a carbapenémicos está reportada por diferentes tipos de mecanismos que involucran  $\beta$  lactamasas tipo D, lo que llevó a caracterizar molecularmente las cepas como Complejo Clonal Internacional 1, 2 y 3. A pesar de que las cepas compartían los genes para las  $\beta$  lactamasas, se reportaron incrementos en las resistencias que no pueden ser explicados únicamente por estos genes, sugiriendo nuevos eventos genéticos quizá mediados por la presión ejercida por el uso de antimicrobianos (Tavares y cols., 2018). La investigación antes referida brinda luces sobre el rápido avance de las cepas de *Acinetobacter baumannii* y se puede ver repetida en otros continentes con patrones similares

Este trabajo busca establecer tres puntos que son determinantes para generar estrategias en nuestro hospital para este problema. El primer punto será cuantificar el problema (prevalencia de una bacteria en específico), el segundo es establecer qué comportamiento tienen esas bacterias frente a los diferentes antibióticos con que se cuentan para tratarlas y por último establecer con exactitud si se trata de un problema epidemiológico causado por una sola clona de *Acinetobacter baumannii* o bien si se tratan de varias clonas.

Fenómenos similares han ocurrido en el ámbito de unidades de cuidados intensivos con aislamientos de *Acinetobacter baumannii* que muestran resistencia a carbapenémicos pero se logran identificar cepas diferentes (Wendel y cols., 2018), haciendo difícil de distinguir una bacteria que de manera sistemática se clasifica como asociada a infecciones nosocomiales de la portación de la bacteria por los pacientes que son ingresados a un área hospitalaria; en ese mismo estudio no se puede establecer una fuente primaria de la bacteria, encontrándose en varios lugares, desde lavamanos hasta circuitos de ventilación, mostrando múltiples locaciones; es decir, es ubicua.

## **ANTECEDENTES**

### **Generalidades**

La medicina moderna está influenciada de manera importante por otras ramas de la biología, una de ellas en particular, la microbiología, es una de sus partes más influyentes y se encuentra sólidamente establecida dentro de la práctica médica. De las intervenciones que se tienen en el ámbito médico, el combate a las infecciones representa un éxito sin paragón en la historia, no obstante, las infecciones y sus complicaciones pudieron explicar directamente en 2002, cerca del 30 % de toda la mortalidad mundial y se espera que su porcentaje al 2030 decaiga hasta un 14 % (Mathers y Loncar, 2006).

Las infecciones siguen siendo un apartado importante en la práctica médica y aunque se espera que la tasa de mortalidad disminuya, prácticamente todos los seres humanos tendrán múltiples infecciones bacterianas dentro de su vida. Las intervenciones que se generan en el ámbito de la medicina con respecto a las infecciones bacterianas pueden ser de tipo preventivo, como la potabilización del agua, cocción de los alimentos, limpieza y desinfección de heridas y la vacunación (DeAntonio y cols, 2018).

Los agentes antimicrobianos son una de las intervenciones más exitosas dentro de la medicina moderna, sin embargo, su éxito fue visto con precaución por el mismo descubridor de la penicilina, Alexander Fleming quien durante su discurso al recibir el premio Nobel indicó: “Se ha de llegar el tiempo en que la penicilina pueda ser comprada por cualquiera en tiendas. Existe el riesgo de que el hombre ignorante fácilmente pueda suministrarse dosis bajas exponiendo a los microbios a dosis no letales de la droga, haciéndolas resistentes”. Así marcaba el destino para la terapia con agentes químicos encaminados al control de las bacterias (antibióticos), donde la popularización del fármaco, la aplicación masiva

y la manera como se aplica el compuesto químico condiciona el comportamiento bacteriano frente al fármaco (Austin y cols, 1999).

En la resistencia a los antibióticos participan también nuevas técnicas en el campo médico como el uso de dispositivos médicos invasivos que han modificado nuestra relación con las bacterias (Nutman y cols., 2014). La resistencia bacteriana se puede entender como un fenómeno evolutivo, donde a mejores antimicrobianos, se presentan mecanismos más complejos de resistencia. Algunas publicaciones clásicas del tema sugieren que han existido periodos en la carrera antimicrobiana, ubicando el presente, en escenarios donde surgen bacterias como *Acinetobacter* con resistencia múltiple (Davies y Davies, 2010).

Existen nuevas estrategias para el control de la resistencia bacteriana, desde el uso racional de antibióticos en animales para consumo humano, que pueden generar presiones ambientales por generar cepas bacterianas resistentes (Landers y cols., 2012), hasta el desarrollo de mejores estrategias para el control de las mismas que han incluido uso de catelicidinas humanas y derivadas de marsupiales (Howard y cols., 2012; Spencer y cols., 2018).

El estudio de las bacterias y sus perfiles de resistencia utiliza técnicas moleculares para el diagnóstico de éste fenómeno (Ventola, 2015). Existen plataformas robustas como el PLEX-ID (una forma de espectrometría de masas que acorta el “time of flight”, desarrollado por el Departamento de Defensa de Estados Unidos) que tiene un rango de detección de cinco mil cuatrocientos tipos diferentes de gérmenes en cuestión de horas, la tendencia en algunos años pasará por la identificación molecular con tiempos de espera acortados y donde el paciente puede recibir tratamiento de manera oportuna (Ecker y cols, 2006).

Se han adoptado múltiples formas de control de la resistencia bacteriana por parte de los hospitales como parte de la iniciativa “AID Stewardship” (Integrated Stewardship Model Comprising Antimicrobial, Infection Prevention and

Diagnostic Stewardship) que contempla el programa de vigilancia del uso y resistencia en antimicrobianos, el programa de prevención de infección y el programa de diagnóstico de infecciones (Dik y cols., 2017). Los sistemas integrados de diagnóstico molecular y de vigilancia a antimicrobianos se mezclan en modelos integrados que usan algoritmos y los designados “CPOE” que en la traducción se designa como “entradas computarizadas” donde se emite una decisión de soporte para el clínico que ha de recibir el reporte (Okamura y cols., 2016).

### ***Acinetobacter***

#### **Caracterización Microbiológica**

El género *Acinetobacter* fue establecido en 1954, como un grupo de microorganismos no móviles, Gram negativos, aerobios estrictos, no fermentadores, no fastidiosos, inmóviles y catalasa positivos (Henriksen, 1973). Antes de su designación como *Acinetobacter* se le denominó *Herellea vagincola*, cepa “B5W”, *Bacterium anitratum* y *Achromobacter anitratus*, éste último nombre debido al hecho de no presentar color en las tinciones. En algún tiempo se le confundió con bacterias del género *Moraxella* con quien está emparentado pues pertenece a la familia *Moraxellaceae*, sólo que éstas últimas se distinguen de los *Acinetobacter* en que son oxidasa positiva (Riley, 2015).

Los miembros del género *Acinetobacter* se identifican actualmente dentro de dos grupos de especies, las sacarolíticas y las asacarolíticas. Las especies sacarolíticas son *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter haemolyticus*. Las asacarolíticas corresponden a *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter radioresistens*. Clásicamente, son bacilos cortos no móviles, fermentadoras, pero no degradan la lactosa (lactosa negativos), no reducen los nitratos, la actividad de ureasa es variable pudiendo ser negativa o positiva, son DNAsa negativas y fermentan la glucosa (Peleg y cols., 2008).

Se entiende que los miembros del género *Acinetobacter* que son aislados a partir de especímenes clínicos se agrupan en el complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* puesto que su diferenciación es problemática. Este complejo comprende por lo menos tres especies: *Acinetobacter baumannii* gen.sp. 3, *Acinetobacter baumannii* gen.sp 13 TU y *Acinetobacter calcoaceticus*, este último, de origen ambiental. A los dos primeros también se han denominado *Acinetobacter pittii* y *Acinetobacter nosocomialis*, respectivamente. Se tienen evidencias de las variantes de *Acinetobacter baumannii* gen.sp 3 y gen.sp 13 presentes en carne, vegetales y en el suelo, también en granjas de peces y de camarones en el sureste asiático. Sin embargo, se desconoce el papel de ellos como organismos infecciosos (Dijkshoorn cols., 2007).

Se ha identificado a *Acinetobacter* como bacteria putativa de la transferencia de genes de manera horizontal mediante plásmidos con bajo contenido de Guanina y Citosina (G+C) en los suelos, siendo muy característico de esta bacteria esa combinación de nucleótidos, en ellos está inscrito el gen *tet(X)* que le confiere resistencia a las gliciliclinas y se ha establecido que la resistencia a los antibióticos puede tener un origen ambiental (Aminov, 2011).

### **Patogenicidad**

El lipooligosacárido es el componente más importante en la membrana externa de *Acinetobacter*, se compone de lípido endotóxico. Sus glicoproteínas tipo O-oligosacariltransferasas (O-OTasas) son similares a las de *Neisseria meningitidis*, su cápsula extracelular le provee un método de escape al sistema del complemento (Webber y cols., 2016). En ratones, se ha visto que la expresión genética de un *locus* llamado K que genera expresión de un polisacárido es un factor decisivo para su supervivencia en el suero y se tienen reportes de que puede aumentar su síntesis en presencia de con concentraciones subletales de algunos antibióticos (Geisinger e Isberg, 2015). Presenta una fimbria tipo IV que

le confiere cierta movilidad y también transferencia horizontal de genes y producción de películas biológicas; también un sistema de secreción tipo V que tiene funciones importantes en la adherencia y virulencia de las cepas estudiadas y se tiene evidencia de que pudiera utilizar un sistema de excreción tipo VI, conocido por estar involucrado en la invasión celular y competencia contra otras bacterias (Eijkelkamp y cols., 2014).

### **Infecciones Causadas por *Acinetobacter baumannii***

*Acinetobacter baumannii* ha sido señalado como el quinto patógeno más frecuente en las unidades de terapia intensiva de Latinoamérica donde la prevalencia es de 13.8% contra 3.7% de América del Norte, además de que se le ha vinculado junto con otros patógenos que tienen actividad de resistencia con mayor número de días/terapia, así como con el incremento de la mortalidad (Vincent y cols., 2009. *A. baumannii* es considerado un patógeno nosocomial emergente, pertenece al grupo de las 12 bacterias que la OMS señaló recientemente como prioridad para el desarrollo de fármacos y está catalogado como el microorganismo más crítico de la lista cuando tiene resistencia a carbapenémicos (Willyard, 2017).

Hay evidencia de que la mortalidad se incrementa de manera independiente cuando se presenta una infección por variantes resistentes a carbapenémicos, el mal uso de antibióticos puede ser el factor que desencadene una infección por estas variantes. Las co-morbilidades también pueden determinar la susceptibilidad a este tipo de infecciones (Lemos y cols., 2014).

### ***Acinetobacter baumannii* como Patógeno Nosocomial**

Llamada la “bacteria Irakí” *Acinetobacter baumannii* pasó de ser una bacteria asociada a heridas de guerra de zonas muy definidas; Irak y Afganistán, a ser

una bacteria con cerca del 20% de las infecciones de las terapias intensivas en el mundo entero. La frecuencia de infecciones por ella en portadores de la comunidad se ha incrementado gradualmente (Lee y cols., 2017).

En un estudio de unidades de terapia intensiva a nivel mundial, se encontró como el quinto patógeno más común con una gran variabilidad de la prevalencia por regiones, en América del Norte va del 3.4% mientras que en Asia puede ser hasta un 19.2% de los aislamientos de la terapia intensiva (Vincent y cols, 2009). Está descrito también como el quinto agente más común en las neumonías de pacientes hospitalizados, sobre todo en unidades de cuidados intensivos. Puede generar cuadros que van desde infecciones de vías urinarias hasta bacteremias, de las cuales llega a ser, para algunas series el infectante más común con un 34% de las mismas (Roca y cols., 2012).

Entre los linajes más conocidos de la bacteria se encuentran las clonas Europeas I, II y III. De ellas se han identificado con diseminación mundial las clonas tipo II con un perfil de multidrogo-resistencia (MDR), afectando lugares de Europa, América del Norte y Sur así como de Asia; en la mayoría de los casos una o dos cepas se detectaba en un mismo hospital. Había brotes epidémicos no relacionados a los tres complejos clonales antes descritos en varios casos y se pudo demostrar que la transmisión de la resistencia fue a través de pacientes colonizados en casos que surgieron en Grecia y fueron llevadas a Australia y de Irak a Estados Unidos. (Durante-Mangoni y Zarrilli, 2011).

### **Mecanismos de Resistencia en *Acinetobacter baumannii***

La resistencia a antibióticos en *A. baumannii* se ha reportado como de alto nivel por resistencias intrínsecas que están codificadas a nivel cromosómico, entre las que destacan las  $\beta$ -lactamasas, las enzimas modificadoras de aminoglucósidos, las bombas de eflujo y las modificaciones a la permeabilidad de la membrana (Freitas y cols., 2019). La resistencia cromosómica ha generado que instituciones

como el CLSI (Clinical Laboratory Standardization Institute) y el EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) no emitan puntos de corte para ciertos antibióticos puesto que ya se sabe que tienen resistencias intrínsecas como es el caso de Cefotaxima y Ertapenem (Leclercq y cols., 2013).

Otro mecanismo de resistencia se tiene mediante la transmisión horizontal de genes, y es, dentro del ambiente hospitalario una de las grandes preocupaciones a la hora de generar estrategias que intentan contrarrestar el fenómeno de resistencias bacterianas dentro de los servicios de salud (Aminov, 2011). Tales genes se pueden transmitir como plásmidos o como secuencias de inserción, de hecho las secuencias de inserción típicas recibieron de *A. baumannii* su designación que a la fecha las distingue ISAba1. Los plásmidos descritos para *A. baumannii* están menos estudiados que aquellos de enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* y muchos de los genes se encuentran en islas de patogenicidad, dentro de éstas se ha sugerido que pueden existir 18 secuencias de plásmidos que parecen no estar asociados.

Mediante estudios de transferencia se ha determinado que pudieran clasificarse hasta en 4 grupos relacionados con los genes de carbapenemasas *bla<sub>oxa</sub>* que experimentalmente no son transferibles (Partridge, 2018).

### **Acinetobacter baumannii en México**

En nuestro país se ha reportado a *A. baumannii* como el principal agente infeccioso en pacientes internos en terapia intensiva (15.8%), donde las muestras fueron mayoritariamente especímenes de secreciones bronquiales (18.8%) y presentó un 72% de resistencia global a los antibióticos probados. La muestra fue particularmente grande, 1692 aislamientos de los cuales 268 correspondieron a *Acinetobacter baumannii* (Llaca-Díaz y cols., 2012). Estudios en nuestro país muestran un 75.3% de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a meropenem, mientras que un 23.2% presenta resistencia cefepime lo que hace

crítico el estudio de posibles mecanismos de resistencia a carbapenémicos donde las cefalosporinas de cuarta generación como el cefepime sean respetadas pero los carbapenémicos no; otros trabajos han ubicado la resistencia a carbapenémicos en un 60% (Gales y cols., 2012) y un reporte más mostró que, en un plazo de 13 años, la resistencia a meropenem se modificó de un 8.3% hasta un 88.2% en el Occidente del país (Morfín-Otero y cols., 2013). Otra serie ubica un 89.2% de resistencia a meropenem en un hospital de tercer nivel del centro del país (Rosales-Reyes y cols., 2017).

La dinámica de *A. baumannii* que se ha estudiado en nuestro país trasciende a la familia de los carbapenémicos y se extiende hasta las glicilciclinas, puesto que se ha visto un incremento en las concentraciones mínimas inhibitorias a la tigeciclina que parece seguir un comportamiento clonal, similar a lo observado en otros estudios de Latinoamérica (Costello y cols., 2016). Estudios genómicos completos de aislamientos clínicos de esta bacteria se han llevado a cabo en México, para pacientes con entidades debilitantes como leucemia en niños (Mancilla-Rojano y cols., 2019) donde se pudo demostrar que diferentes aislamientos clínicos tenían orígenes genéticos distintos.

Se ha descrito la ocurrencia de cepas endémicas y epidémicas complicando casos en áreas relacionadas dentro de hospitales (Villalón y cols., 2015), es decir, aunque se observan perfiles de resistencia a los antimicrobianos idénticos, mediante el estudio de elementos genéticos se demuestra la heterogeneidad de los aislamientos. Se han descrito una serie de carbapenemasas en *A. baumannii*, en nuestro país que contemplan a las variedades IMP-1, OXA-23, OXA-40, OXA-235, VIM-1 y VIM-4 (Escandón-Vargas y cols., 2016), aunque debido a la plasticidad genética de la bacteria no se descartan posibles transferencias incluso con géneros bacterianos no relacionados. Existe un reporte sobre la presencia de una variante genética muy difundida en la zona del occidente de México que tiene el rasgo bla<sub>OXA-72</sub>, que confiere resistencia a beta-lactámicos y es parte del complejo OXA-24/72 que ha sido reportada en Tailandia, sudeste

asiático, Europa, El sur y norte del continente Americano (Alcántar-Curiel y cols., 2014).

### **Tipificación de Microorganismos**

En microbiología se utilizan herramientas que permiten establecer si un grupo de aislamientos corresponden a una expansión clonal. A estos procedimientos se les engloba en lo que se conoce como tipificación de microorganismos. De manera similar en el estudio de los seres humanos se desarrollaron técnicas de identificación de individuos tales como las huellas dactilares o los SNP's (del inglés "single nucleotide polymorphisms") para las pruebas de paternidad (Kirov y cols., 2006); dentro de la bacteriología encontramos diversas técnicas para establecer si una bacteria tiene rasgos compartidos con otra y si tienen relación genética entre ellas. Las técnicas convencionales de aislamiento y rutas metabólicas (las llamadas pruebas bioquímicas) permiten identificar rasgos que son comunes a todas las bacterias de ese mismo género y especie, sin embargo no permite identificar si se trata de bacterias relacionadas genéticamente (es decir, tienen un ancestro común) o si son clones entre sí (Wilson y Sharp, 2006).

Dentro de una cepa con género y especie podemos encontrar similitudes entre bacterias a la hora de medir su comportamiento ante sustratos (pruebas bioquímicas) y frente a fármacos (antibiogramas). Múltiples aislamientos pueden dar resultados parecidos y dar la impresión de que se trata de una cepa única, aunque por sus genes se evidencie que son diferentes. Las técnicas más avaladas para tipificar aislamientos bacterianos son la PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis), considerada el estándar de oro para identificación epidemiológica de patógenos (Tenover y cols., 1995), sin embargo, es una técnica que suele no estar disponible en entornos clínicos, se considera costosa y difícil de realizar e interpretar. Otras técnicas más novedosas son el análisis con MALDI TOF (Matrix-Assited Laser Desorption/Ionization) con reciente

aprobación (2015) por la FDA (Food and Drug Administration; Administración de Alimentos y Drogas, Estados Unidos) para su uso en bacterias Gram negativas desde muestras humanas (Cheng y cols., 2016).

Se registró desde 1998 que los comportamientos de *Acinetobacter baumannii* podían ser de tipo endémico o esporádico de acuerdo a su genotipificación, y en esa serie se estableció que ambas formas de presentación podían coexistir, donde alteraciones en el medio, tales como el uso de quinolonas fluoradas y una nueva sala de operaciones, aparecían como los factores de riesgo en ambos casos (Villers y cols, 1998).

Una alternativa a estos abordajes que requieren grandes plataformas instaladas y altos costos es el uso de secuencias ERIC (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus) que se han usado desde la década de los 90's para identificar Enterobacterias (Reboli y cols, 1994). Estas secuencias ERIC son elementos repetitivos de ADN cuya distribución en el cromosoma bacteriano es variable y por consiguiente la amplificación mediante PCR de las regiones inter-ERIC permiten la diferenciación entre cepas relacionada (Aljindan, 2018). La técnica de ERIC PCR permite establecer si las bacterias son diferentes entre sí, sin embargo, para poder asegurar que dos o más aislamientos bacterianos corresponden a la misma clona se debe realizar PFGE.

*Acinetobacter baumannii* es un patógeno nosocomial que afecta pacientes inmunocomprometidos en las unidades de cuidados intensivos, genera retrasos por complicaciones en pacientes por infección asociada a la atención médica y su presencia significa una amenaza a la seguridad de los pacientes. En los últimos años se ha observado un incremento en la tasa de resistencia a los antibióticos incluyendo los carbapenémicos y también como causante de brotes de infección nosocomial (Lemos y cols, 2014). Por lo anterior, es importante que cada institución al cuidado de la salud investigue su problemática y las clonas existentes con el fin de establecer políticas para prevenir la diseminación del

microorganismo y controlar la resistencia los antibióticos. Las diferentes resistencias pueden ser producto de modificaciones del medio sobre las bacterias, pero también puede darse el supuesto que las bacterias sean intrínsecamente diferentes (más de una clona). Por lo que se propone un estudio que contemple una caracterización genética de las bacterias para establecer similitudes o diferencias a nivel genético.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Metodología

#### **Tipo de Estudio**

Se llevó a cabo un estudio trasversal, prospectivo, observacional, no probabilístico de casos consecutivos sobre prevalencia de primo-aislamientos de *Acinetobacter baumannii* a partir de muestras clínicas de pacientes hospitalizados en un hospital de 3er Nivel del IMSS.

#### **Primoaislamiento**

Se consideró un primoaislamiento todo aquel desarrollo bacteriano que se identificó como *Acinetobacter baumannii* por el servicio de microbiología del Laboratorio Clínico de la UMAE No. 2 “Luis Donaldo Colosio” desde una muestra clínica de un paciente al que con anterioridad en esa estancia hospitalaria no se le había aislado antes otra bacteria. Los aislamientos se identificaron y evaluaron para la resistencia a los antibióticos con un equipo VITEK 2 (bioMérieux, France). Posteriormente, todos los aislamientos se criopreservaron en BHI con glicedrol a -20°C, para su posterior análisis genético por ERIC-PCR.

#### **Registro de Datos**

Se revisaron todas las solicitudes que ingresaron al laboratorio clínico de manera prospectiva de enero del 2018 a junio del mismo año. De ellas se realizó un registro de la fecha en que las muestras clínicas se han solicitado, el nombre, el número de seguridad social, la cama, el servicio y el tipo de cultivo que se solicitó. Las muestras se procesaron del modo habitual en el servicio de microbiología del laboratorio clínico del hospital. Aquellos cultivos negativos a desarrollo bacteriano después de 24 horas de incubación, se descartaron como negativas salvo en el

caso de los hemocultivos donde se incubó por 7 días antes de considerarlos negativos. Se consideraron áreas críticas a las Unidades de Cuidados Intensivos Metabólicos (UCIM), Coronarios (UCIC) y de Quemados (UCIQ). Se consideró como área no crítica el resto de las áreas del hospital.

### **Identificación del Microorganismo y Susceptibilidad a los Antibióticos**

Las muestras de diferentes fuentes clínicas eran inoculadas en Agar Sangre, MacConkey, Sal y Manitol y agar Chocolate con excepción de los hemocultivos que se inoculaban en la botella Versatrek™. Una vez identificado crecimiento bacteriano se realizaba un Gram, y una vez identificado como Gram negativo se hacía una dilución al 0.5 de McFarland para inocularse en la tarjeta de identificación para Gram negativos con una tarjeta de susceptibilidad en el equipo Vitek 2 compact. Se analizaron los informes de laboratorio para establecer las tasas de susceptibilidad a los antibióticos. Se prepararon dos informes para dar a conocer la susceptibilidad a antibióticos entre aquellas áreas consideradas de cuidados críticos y el resto de los hospitalizados (no críticos) de acuerdo a lo que se sugiere en el manual del CLSI M-39 (CLSI, 2009). Los puntos de corte para considerar sensibilidad al fármaco fueron los propuestos en el manual M100 también del CLSI. Los antibióticos ensayados fueron: ampicilina, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, cefazolina, ceftriaxona, cefepima, aztreonam, meropenem, amikacina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, tigeciclina, nitrofurantoína y trimetoprima/sulfametoxazol (CLSI, 2018).

### **Criterios de Selección**

Se incluyeron todos los aislamientos de *A. baumannii* de pacientes hospitalizados dentro del periodo antes descrito y de quienes se hubo tomado al menos un cultivo por presentar sospecha de infección en un órgano o sitio anatómico. Las

muestras clínicas se clasificaron en hemocultivo, muestra respiratoria, genitourinaria, de tejidos blandos, de catéter y diversos para las muestras clínicas que no agruparon en las categorías previas. Se consideraron todos aquellos cultivos clínicos excluyéndose aquellos que se realizaron como parte de medidas epidemiológicas o controles ambientales.

### **Institución Participante**

La Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 2 es un hospital multi-temático de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social. Está ubicado en Ciudad Obregón, Sonora y es el referente para todas las unidades del sistema IMSS del Noroeste del país. Su zona de influencia es el norte de Nayarit, Sinaloa, Sonora, Baja California, Baja California Sur y parte Occidental de Chihuahua. Es el servicio de referencia para una zona de cerca de 5 millones de derechohabientes. Como hospital cuenta con 3 terapias intensivas, 188 camas censables, servicio de diálisis y una unidad de hemodiálisis. Atiende a población adulta, aunque algunos servicios como oftalmología y otorrinolaringología también otorgan servicios ambulatorios a pacientes pediátricos. La Unidad Médica cuenta con los servicios de ortopedia, cirugía general, cirugía reconstructiva, trasplantes, neurocirugía, cirugía de tórax, cirugía vascular, oftalmología, otorrinolaringología, urología, proctología, cirugía de mínima invasión, medicina nuclear, medicina física y de rehabilitación, radiología intervencionista, medicina interna, geriatría, neumología, gastroenterología, nefrología, neurología, cardiología, intervencionismo cardiaco, electrofisiología, unidad de terapia intensiva, unidad de cuidados coronarios, terapia intermedia y unidad de quemados, banco de sangre y laboratorio clínico.

### **Criterios de Inclusión**

Se incluyeron todos aquellos primoaislamientos de *A. baumannii* de muestras clínicas de pacientes hospitalizados en la UMAE No.2 "Luis Donaldo Colosio

Murrieta” en un periodo de 6 meses; de enero a junio del 2018. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud con registro ante la Secretaría de Salud número 2602.

### **Criterios de Exclusión**

Se excluyeron aquellos aislamientos que durante el proceso de identificación obtuvieron bajos niveles de discriminación, es decir todos aquellos cuya identificación no registró un mínimo de 95% de confiabilidad en la identificación.

### **Criterios de Eliminación**

Para efectos del informe de susceptibilidad antimicrobiana se excluyeron todos aquellos que presentaron la leyenda TRM, indicador de que el crecimiento en uno o varios pocillos de la prueba fue inadecuado.

### **Caracterización Genotípica por ERIC-PCR**

Para la caracterización genotípica de los aislamientos clínicos, se utilizó una mezcla de reacción con dNTP's (200  $\mu$ M de cada uno), iniciadores ERIC-1 (0.4  $\mu$ M) y ERIC-2 (0.4  $\mu$ M),  $MgCl_2$  (2 mM), regulador 5X y 1 U de Taq ADN-polimerasa (Promega, U.S.A.). La amplificación se llevó a cabo en un termociclador C1000 (Biorad) por 5 minutos: 40 ciclos a 95°C por 60 segundos, 50°C por 60 segundos, 72°C por 8 minutos y finalmente 1 periodo a 72°C por 16 minutos (modificado de Cabral, y cols., 2012; Durmaz y cols., 2015). Los productos de PCR se analizaron en geles de agarosa al 1.5% con GelStar (Lonza, U.S.A.). Se utilizaron dos marcadores de peso molecular: 100bp DNA Ladder y fago  $\lambda$ , digerido con *Hind*III. Los perfiles de bandas fueron capturados en un fotodocumentador (WiseDoc, Korea) y posteriormente el tamaño de las bandas

se determinó mediante el programa TotalLab TL100 (Nonlinear Dynamics, Ltd., United Kingdom). Los dendrogramas para establecer patrones de similitud se generaron por el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación (UPGMA, por sus siglas en inglés de unweighted pair group method using arithmetic averages) y el algoritmo Dice (Durmaz y cols., 2015) en el programa Bionumerics versión 6.5 (Applied Maths, Belgium).

### **Análisis Estadístico**

Se realizó estadística descriptiva con análisis de medias para aquellos datos continuos con sus respectivos intervalos de confianza al 95%; para las proporciones se expresaron en porcentaje. La normalidad de los datos se valoró mediante la prueba de Kolgomorov-Smirnov o su variante para muestras pequeñas (Ghasemi y Zahediasl, 2012). Para el análisis de la susceptibilidad a antimicrobianos, se informaron a manera de porcentaje y se analizaron utilizando  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher. A fin de verificar si los comportamientos de las áreas críticas y no críticas se comportaron de igual modo se realizó una prueba de Wilcoxon para los diferentes antibióticos y sus porcentajes encontrados. Se tomaron como valores significativos todos aquellos con valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizaron 36 primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, entre los meses de enero a junio del 2018. La edad promedio de los pacientes fue de 52.4 años (IC 95%: 46.5-58.3). Dieciséis aislamientos se obtuvieron de pacientes del sexo femenino (44.4%) y 20 provinieron de pacientes masculinos (55.5%). Un resumen por mes de incidencia para los primos aislamientos se describe en la tabla I. El mes con menos aislamientos fue mayo con dos, el que mayor número de aislamientos tuvo fue junio con 10, se tuvo un promedio de 6 aislamientos por mes. La prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección para el tamaño de Lilliefors tuvo un valor de  $p > .10$ , por lo que podemos asumir que los datos tienen una distribución normal.

### Origen Hospitalario de los Aislamientos

Los servicios que solicitaron un cultivo por sospecha de infección en algún paciente fueron los siguientes: Medicina Interna fue el servicio con más aislamientos con desarrollo positivo de *A. baumannii*, siendo en total 15 que representa el 41.6% de la muestra. El segundo con más aislamientos fue la unidad de Cuidados Metabólicos (UCIM) con 9 aislamientos (25%). La Tabla II muestra el total de aislamientos considerando los servicios que los solicitaron. Si son tomados en cuenta todos los aislamientos de las terapias de pacientes críticos tenemos que son 15 aislamientos, que representaría el 41.6% de la muestra. Medicina Interna constituye el servicio más numeroso del Hospital, de manera histórica, es el servicio con más número de solicitudes para cultivo y mayor número de cultivos con crecimiento de microorganismos positivo.

Muchos pacientes antes de ser derivados a sus respectivas sub especialidades pasan por el filtro de Medicina Interna que re direcciona a los pacientes al servicio que mejor puede intervenir en el paciente. No obstante, se tiene información sobre brotes epidémicos de *Acinetobacter baumannii* en

**Tabla I.** Incidencia por mes en los primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii*.

Mes	Número de aislamientos	Porcentaje de aislamientos (%)
Enero	8	22.2
Febrero	7	19.4
Marzo	5	13.8
Abril	4	11.1
Mayo	2	5.5
Junio	10	27.7
TOTAL	36	100.0

**Tabla II.** Servicios hospitalarios de los cuales se recuperaron primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii*.

Servicio hospitalario	Número de aislamientos	%
Medicina Interna	15	41.6
UCIM	8	22.2
UCIC	2	5.5
Unidad de Quemados	4	11.1
Trauma y Ortopedia	2	5.5
Nefrología	2	5.5
Neurocirugía	1	2.7
Neurología	1	2.7
Urología	1	2.7
Total	36	99.7

UCIM: Unidad de Cuidados Intensivos Metabólicos UCIC: Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios; % Porcentaje de los aislamientos.

servicios de Medicina Interna por cepas con portación de genes *bla*<sub>oxa51</sub> y *bla*<sub>oxa24</sub> (Tena y cols, 2013).

Es importante delimitar si el problema de *Acinetobacter* tiene un carácter particular en el área de Medicina Interna; el grupo Clonal más grande se ubicó en Medicina Interna y en la Unidad de Cuidados Intensivos Metabólicos, estos datos obtenidos pueden servir como referente para justificar trabajos enfocados únicamente en este servicio. El ingreso a las terapias Intensivas del Hospital por lo general no contempla un paso obligado por Medicina Interna, lo que explica que en conjunto sean el segundo tipo de origen para las primo infecciones por *Acinetobacter baumannii*. El resto de las áreas: Traumatología y Ortopedia, Nefrología, Neurocirugía, Neurología y Urología también son servicios de gran demanda dentro del hospital. Llama la atención que aunque la distribución fue normal, es decir al azar, el segundo servicio más importante del hospital en número de pacientes; cardiología, sólo presentó dos aislamientos, en la Unidad de Cuidados Coronarios; Nefrología que es el tercer servicio más importante por número de pacientes presentó únicamente dos casos. Nefrología es el servicio dentro del hospital que tiene pacientes con mayor tiempo de estancia en hospital, múltiples ingresos y reingresos y presentó un porcentaje bajo de aislamientos (5.5%), igual que los aislamientos en la Terapia Coronaria (5.5%).

De acuerdo a la literatura, en épocas recientes, un repunte por infecciones del área de hemodiálisis intramuros por Gram negativos ha tenido lugar; *Acinetobacter* aunque apenas figura es estos reportes (Murray y cols, 2015), debería de mostrar una prevalencia más alta en el supuesto que el hospital fuera un lugar con gran número de contaminaciones por *Acinetobacter baumannii* puesto que el renal ofrece, por la situación de los catéteres el medio ideal.

Los pacientes de la Unidad de Quemados fueron notorios en este estudio, puesto que aunque tienen pocas camas (4) y controles estrictos en el manejo de antimicrobianos, debido a que debridan las heridas y aquellas que responden a

esa medida no son expuestas a antibiótico tuvieron más aislamientos que la Unidad Coronaria, que tiene 12 camas. El paciente quemados es prototipo de las infecciones nosocomiales y aunque en el hospital se siguen las recomendaciones guiadas por la literatura (Tekin y cols, 2014), por el número de infecciones que presentó el servicio y su tamaño con respecto a otros servicios la teoría de la autoinfección también es posible (Barret, 2003).

Los servicios de Neurología y Neurocirugía, servicios de gran demanda y que tienen pacientes con procedimientos con gran nivel de complejidad, tuvieron en conjunto 2 aislamientos. Existen pacientes con derivaciones ventriculares susceptibles de colonizarse e infectarse, muchos pacientes son de la tercera edad o con problemas debilitantes como tumores y accidentes cerebrovasculares, no se caracteriza por ser un servicio de corta estancia y aun así tuvieron una tasa baja en conjunto (5.5%), para un hospital como el del estudio una prioridad habrá de ser el paciente post quirúrgico de neurología puesto que tiene todos los factores de riesgo para infectarse o colonizarse de *Acinetobacter baumannii* y las guías antimicrobianas no aplican para el líquido cefalorraquídeo; aunque discutido en su uso se prefieren los abordajes intratecales o vía intraventriculares para tratarlas, por la mala difusión de los antibióticos al sistema nervioso central (Kim y cols, 2009).

El servicio de Urología es de los servicios con más ingresos y procedimientos quirúrgicos en el Hospital y atiende todos los días problemas oncológicos prostáticos, tuvo una prevalencia muy baja de infecciones por *A. baumannii* (2.7%).

### **Aislamientos por Muestra Clínica**

Los tipos de muestras clínicas de las que se obtuvieron los aislamientos de *A. baumannii* se muestran en la tabla III. La mayor parte de la muestra se obtuvo de muestras respiratorias: 14 secreciones bronquiales y una expectoración, (41% del total).

**Tabla III.** Muestras clínicas, de las cuales se recuperaron primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii*.

Muestra clínica	Número de aislamientos	%
Muestras respiratorias	15	41.6
Hemocultivos	11	30.5
Tejidos blandos	4	11.1
Genitourinarios	4	11.1
Líquido cefalorraquídeo	2	5.5
TOTAL	26	100

Las secreciones bronquiales se obtuvieron de pacientes intubados a través del tubo endotraqueal. La expectoración se obtuvo de un paciente no intubado pero en quien se tenía la sospecha de una neumonía adquirida en el hospital. En el hospital se encuentran proscritos los estudios de microbiología de control, es decir sólo están autorizados ante la sospecha clínica de una entidad y es política del mismo no cultivar a los pacientes asintomáticos. El comportamiento de las muestras es similar en esta investigación a otras que han sido referente en el tema por décadas. En 1994, Go y cols. publicaron la primera serie al respecto, en dicha serie las muestras de procedencia respiratoria fueron del 54%. El resto de las muestras se distribuyó en muestras como hemocultivos, infecciones de tejidos blandos, muestras intra-operatorias, drenajes biliares, líquidos peritoneales, pleurales y urinarios. En nuestro estudio algo similar se repite donde la vía respiratoria es la principal fuente.

Los hemocultivos fueron el segundo tipo de muestra clínica, son un 30% de las muestras y traducen en que los pacientes presentan exposición de un sitio estéril, como lo es la sangre a un agente infeccioso. Las bacteremias deben de tener un foco infeccioso de manera necesaria, ello puede ser neumonía, pielonefritis, tejidos blandos infectados, translocación bacteriana del intestino o líneas vasculares. Los hemocultivos en el hospital son tomados cuando el paciente tiene fiebre y no es posible ubicar un foco infeccioso (Ibero Esparza, 2010), se considera que las muestras con desarrollo de Gram negativos son siempre significativos por no existir colonización normal de la piel por ellos.

Cuando se trata de hemocultivos con infección por *Acinetobacter baumannii* se aprecia que ellos suelen presentar un patrón denominado CASR, derivado de las palabras en inglés de “Carbapenem-Ampicillin-Sulbactam-Resistant”. Es decir, sólo por presentarse en un hemocultivo, aquellos aislamientos de *Acinetobacter* ya suelen presentar este patrón de resistencia en comparación con aislamientos en otros sitios con patrones de resistencia menos importantes (Chopra y cols 2013)

Las infecciones de tejidos blandos y las muestras genitourinarias tuvieron 11% de los aislamientos cada uno. La muestra clínica más común en el hospital es por mucho el cultivo de orina, y sin embargo el crecimiento de *A. baumannii* es poco frecuente; sólo tres aislamientos fueron recuperados de orina y uno de exudado vaginal y aunque no se excluye que sea una contaminación fecal no es frecuente encontrarlos en tal tipo de espécimen. Las colonizaciones son frecuentes en esta bacteria, sin embargo no fue el caso para las muestras de orina y es parecido a otros reportes (Go y cols, 1994). Dentro de los tejidos blandos se encontraron pocas muestras con aislamientos, un 11% que al igual que los aislamientos urinarios fueron bajos para especímenes que son susceptibles de ser colonizados o contaminados.

Tanto orina como piel y tejidos blandos tienen características que deberían de reflejar mayor presencia en las muestras clínicas, en los resultados no fue el caso. Los aislamientos en la Unidad de Quemados fueron sobre todo en vías respiratorias, que es contrario a lo esperado en ese tipo de pacientes.

Las muestras obtenidas en las terapias intensivas corresponden en su mayoría a muestras respiratorias, que da cuenta del peso que tiene *A. baumannii* en un área donde el uso de ventiladores mecánicos es la norma. El hecho de que se tenga una muestra con crecimiento recuperado de una muestra de orina y otra más en un exudado vaginal muestra lo ubicua que es la bacteria.

Las únicas dos muestras con crecimiento en la Unidad Coronaria fueron a partir de una muestra de secreción bronquial, es de llamar la atención puesto que la Unidad Coronaria recibe pacientes con las características ideales para la infección por *A. baumannii*, puesto que suelen ser personas con enfermedad crónica debilitante, sometidos a procedimientos cruentos con recuperación lenta, intubación en la gran mayoría de los casos; la intubación es el factor más importante en algunos reportes (Ellis, y cols, 2015) para presentar infección por *Acinetobacter baumannii* y esta terapia se caracteriza por que sus pacientes

suelen estar intubados, no obstante fue baja la presencia de la bacteria. La presencia de aislamientos desde muestras bronquiales puede explicarse por el continuo uso de ventilador en pacientes que son hospitalizados en la Unidad Coronaria. Sin embargo para el volumen de pacientes que ahí se manejan es una prevalencia baja (5.5%).

En cuatro pacientes se aisló *A baumannii*, de más de un sitio anatómico: un paciente de dos lechos de herida quirúrgica diferentes, a diferente tiempo de procesamiento. Otro paciente tuvo crecimiento en una herida quirúrgica y en un hemocultivo, debido a la poca correspondencia también en el tiempo de aislamiento se pensó que podían ser distintos. Finalmente, dos pacientes más tuvieron aislamientos en hemocultivos tomados de diferentes sitios, es decir tuvieron dos hemocultivos positivos para *A. baumannii* tomados el mismo día. Estos aislamientos tuvieron un nivel de coincidencia genética del 100% al ser analizados por ERIC PCR, en un caso y del 50% en otro caso, resultando pobremente emparentadas por los métodos estadísticos destinados para ERIC-PCR, situación que puede explicarse como más de una clona en un solo paciente, situación que se ha visto en otro tipo de pacientes en una bacteria que comparte rasgos con *Acinetobacter* que es el caso de *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística (Robinson y cols, 2003).

### **Resistencia a los Antibióticos**

Como objetivo secundario a la investigación se buscó evaluar la resistencia a los antibióticos mediante una prueba de sensibilidad automatizada, el informe se ha dividido como lo marcan los lineamientos del CLSI en Áreas No Críticas y Áreas Críticas en el hospital. Nuestros hallazgos se describen en la Tabla IV y Tabla V, respectivamente. Se realizó una prueba de Chi<sup>2</sup>, donde se han podido corroborar diferencias en el porcentaje global de susceptibilidad entre los resultados obtenidos entre las áreas críticas y las áreas no críticas ( $p = 0.001$ ; Tabla VI).

**Tabla IV.** Porcentaje de susceptibilidad a los antibióticos de primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii* recuperados en áreas no críticas,  $n=22$ .

Ampicilina/subactan	Piperacilina/tazobactam	ceftriaxona	cefepime	meropenem	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacino	tigeciclina	nitrofurantoína	Trimetoprim/sulfametoxazol
4.5	4.5	0	4.5	13.6	22.7	13.6	18.2	4.5	13.6	0	4.5

**Tabla V.** Porcentaje de susceptibilidad a los antibióticos de primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii* recuperados en áreas críticas,  $n=14$ .

Ampicilina/subactan	Piperacilina/tazobactam	ceftriaxona	Cefepime	meropenem	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacino	tigeciclina	nitrofurantoína	Trimetoprim/sulfametoxazol
7.1	7.1	0	7.1	14.3	28.6	35.7	42.9	7.1	21.4	0	14.3

**Tabla VI.** Comparación entre los primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii* recuperados en áreas críticas y no críticas.

<b>Pruebas de chi-cuadrada</b>			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	66.267 <sup>a</sup>	35	.001
Asociación lineal por lineal	8.317	1	.004
N de casos válidos	14		

a. 48 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .07.

Existe un patrón entre todos los aislamientos donde el grupo de fármacos con mayor resistencia es claramente la familia de los  $\beta$  lactámicos en ambos casos, incluso para aquellos fármacos que contienen un inhibidor de  $\beta$  lactamasas, el caso específico de ampicilina con sulbactam. Ampicilina con sulbactam se ha identificado como un fármaco bactericida para *A. baumannii* sin embargo en nuestro medio no se recomienda su uso por la alta tasa de resistencia. Otra combinación que ha fracasado por las altas resistencias que presentó fue el caso de piperacilina con tazobactam; fármaco de referencia para otro Gram negativo no fermentador que pertenece al grupo ESKAPE y TOTEM que es *Pseudomonas aeruginosa* (Lodose y cols, 2007).

Las ureidopenicilinas, grupo al que pertenece la piperacilina, fueron creadas en la década de los 70's y desde entonces se mostraron como una opción para la *Pseudomonas aeruginosa* puesto que inhibía al 95% de ellas e inhibía a un 50% de los organismo catalogados entonces como *Acinetobacter*, (Fu y cols, 1978) sin embargo, en nuestro estudio se muestra la alta resistencia que tiene *A. baumannii* a la combinación de piperacilina con tazobactam, alcanzando más de 90% de resistencia en críticos y no críticos.

Cefepime ha sido retomado por el CLSI como un fármaco de frontera para la situación de control de resistencias bacterianas en *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa* creando la categoría "dosis dependiente" (Hamada y cols, 2015). Al tener carácter zwitteriónico y estabilidad frente a  $\beta$  lactamasas se le ha relanzado como fármaco ideal para infecciones por bacterias con múltiples resistencias, sobre todo a  $\beta$  lactámicos, sin embargo en nuestro estudio tiene un pobre perfil de susceptibilidad.

La última barrera en cuanto a  $\beta$  lactámicos lo constituye otra familia de zwitteriones, los carbapenémicos; que han marcado una nueva clasificación dentro de *A. baumannii*. Aquellos considerados resistentes a carbapenémicos se consideran como *A. baumannii* XDR de las siglas del inglés "extreme drug

resistant” y tienen la característica de ser sensibles sólo a Colistina y Tigeciclina (Manchanda y cols, 2010). En nuestro estudio se encontró que tal situación es cierta para el 86.4% de no críticas y 85.7% entre los aislamientos del área de críticos.

De acuerdo con Spelberg y Bonomo (2015), es poco prudente administrar tigeciclina a pacientes cuyas Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) sean superiores a 2 µg/ml. En el presente estudio se encontró que el 13.6% de los aislamientos en áreas críticas serían susceptibles al tratamiento con tigeciclina y 21.4% para áreas no críticas. Nitrofurantoína, trimetoprim con sulfametoxazol y ciprofloxacino se encontraron con porcentajes de susceptibilidad que los desaconseja para el manejo terapéutico.

En el caso de los aminoglucósidos en este estudio se encontró como mejor forma terapéutica entre los antibióticos investigados, sin embargo, ninguno alcanza niveles óptimos para recomendarse como tratamiento empírico. Se tiene registrado que es poco habitual el genotipo donde hay hasta 3 complejos enzimáticos para inactivar aminoglucósidos, siendo un 21.7% entre cepas estudiadas en un hospital de Irán (Moniri y cols, 2010). En tal estudio las resistencias son cercanas al 60% de las cepas estudiadas, siendo muy parecido a lo descrito en esta investigación; puede ser que también en el hospital la presencia de tales enzimas sea alta. El mejor dato se obtuvo para tobramicina, que en áreas críticas presentó un 42.9% y un 18.2% en áreas no críticas de sensibilidad respectivamente. La diferencia es de más del doble para el primer caso; el segundo mejor fármaco fue gentamicina con un 35.7% en áreas críticas, sin embargo el mismo fármaco en áreas no críticas apenas alcanzó un 13.6%.

Amikacina a pesar de ser el aminoglucósido con mejor CMI fue el antibiótico de ese grupo con tasas más bajas de sensibilidad, ello con un registro de 28.6% en áreas críticas y un 22.7% en áreas no críticas. Entre los aislamientos de las terapias intensivas los fármacos con sensibilidad más alta fueron tobramicina con

un 42.9% de sensibilidad, seguido de gentamicina (35.7%), amikacina (28.6%). La sensibilidad para los aislados de áreas no críticas fue ampicilina (22.7%), tobramicina (18.7%) y al final gentamicina con un 13.6%. Otros fármacos que registraron el mismo porcentaje (13.6%) que la amikacina entre aislamientos de áreas no críticas fueron tigeciclina y meropenem.

### **Tipificación por ERIC-PCR de los Aislamientos de *A. baumannii***

De acuerdo con los perfiles de bandas obtenidos mediante ERIC-PCR y al utilizar el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación (UPGMA) y el algoritmo Dice se obtuvieron varias formas de agrupar a los aislamientos. En la figura 1 se utilizó el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación y el coeficiente de Pearson para el análisis de perfiles de susceptibilidad a los antibióticos mostrando 21 aislamientos parecidos; entre ellos hubo 17 con el mismo perfil que de acuerdo a lo descrito por Manchanda y cols (2010), deberían de considerarse *Acinetobacter baumannii* XDR.

De acuerdo al algoritmo de DICE y a la ponderación de UPGMA se realizó otro dendograma para ejemplificar los fármacos y cómo se distribuye su resistencia entre los aislamientos del hospital. Ello se puede ver en la figura 2, donde los agrupamientos por resistencia a fármacos no se correspondieron a los grupos obtenidos por ERIC-PCR.

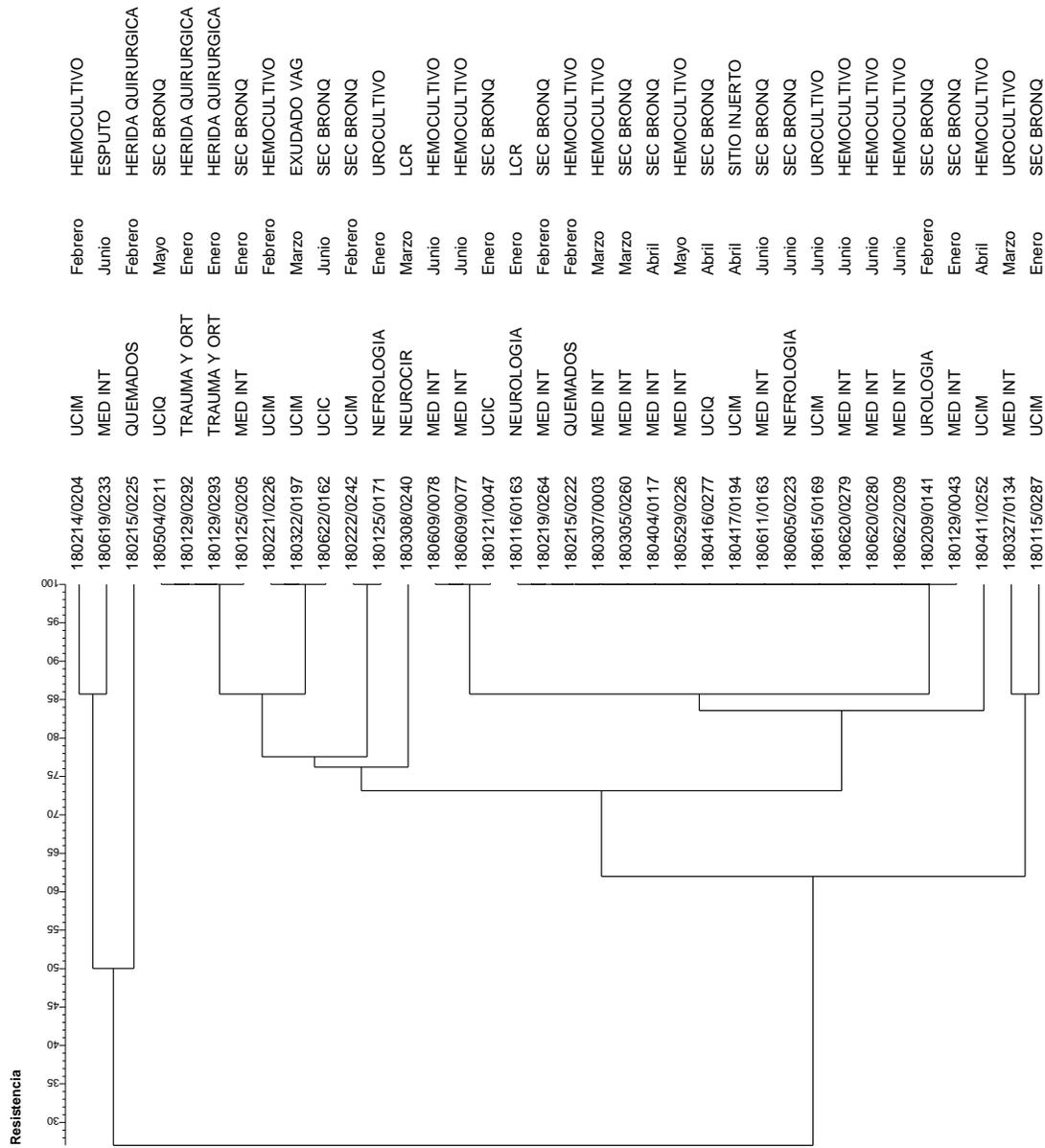
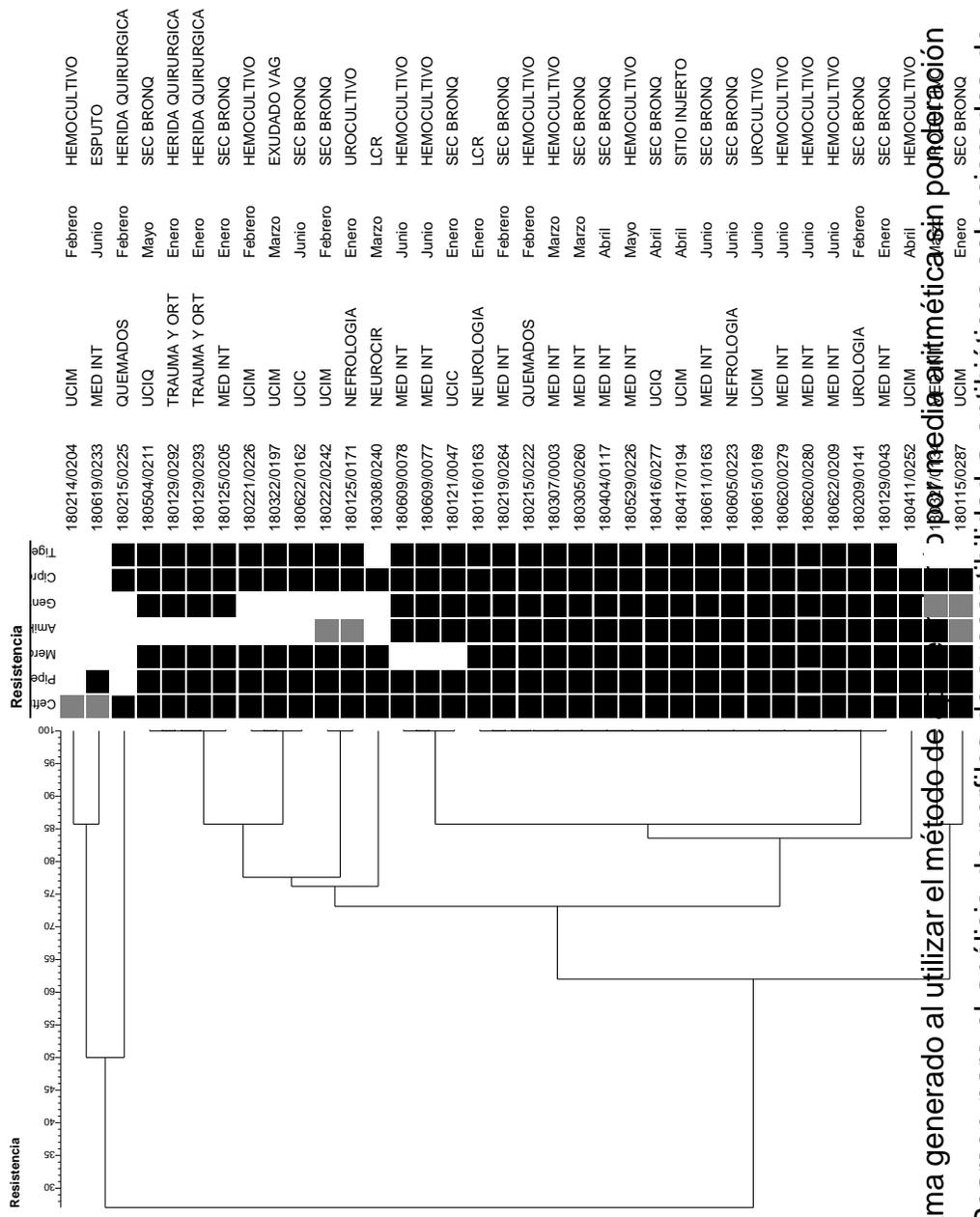


Figura 1. Dendrograma generado al utilizar el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación



**Figura 2.** Dendrograma generado al utilizar el método de Pearson y el coeficiente de correlación para el análisis de perfiles de susceptibilidad a antibióticos seleccionados de primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii*.

De acuerdo con el análisis de bandas, se tomó un punto de corte de 80% de correspondencia entre las bandas, ello generó 8 grupos de aislamientos, que han sido nombrados con las letras A la H, de manera gráfica se ha representado en la Figura 3, donde se han intercalado colores para hacer notar los diferentes grupos encontrados, el más importante de ellos designado como A muestra 100% de similitud en las bandas y se puede asegurar que son clones en 8 aislamientos. El resto de los grupos tienen por lo menos el 80% de parecido en los genes estudiados pero no se deberían de designar como clones puesto que tienen diferencias genéticas. Se encontraron cinco aislamientos mostrados en la Tabla VII designados con las letras I, J, K, L, y M que no mostraron similitud en sus perfiles con algún otro aislamiento, ello representó un 13.8% y se catalogaron como eventos aislados. Los primeros grupos (A, B y C) fueron las que más aislamientos tuvieron como se puede ver en la figura 3 y en Tabla VII.

El grupo A presentó nueve aislamientos (25 %), de ellos ocho compartieron el 100% de las bandas detectadas; como se muestra en la Tabla VII, ese grupo clonal se distribuyó a lo largo de 3 servicios: Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos Metabólicos y Unidad de Quemados; las muestras de ese grupo clonal se obtuvieron de muestras respiratorias y hemocultivos y tuvieron una distribución temporal en enero, abril, mayo y junio. Al respecto podemos decir que no se trató de un brote epidémico puesto que contempla múltiples servicios y está distribuido en un periodo largo de tiempo. El grupo B incluye seis aislamientos (16 %), sus orígenes por servicios fueron aún más diversos que el grupo A puesto que incluyeron seis servicios y orígenes de los aislamientos también más variados; respecto a la temporalidad se limitaron a los meses de enero y febrero.



**Tabla VII.** Distribución clonal de primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii*.

No.identificador	Grupo Clonal	Num. Prog.	Servicio	Tipo muestra	Mes
180115/0287	A	A1	UCIM	Respiratoria	Enero
180611/0163	A	A2	MI	Respiratoria	Junio
180609/0077	A	A3	MI	Hemocultivo	Junio
180609/0078	A	A4	MI	Hemocultivo	Junio
180416/0277	A	A5	UCIQ	Respiratoria	Abril
180411/0252	A	A6	UCIM	Hemocultivo	Abril
180529/0226	A	A7	MI	Hemocultivo	Mayo
180504/0211	A	A8	UCIQ	Respiratoria	Mayo
180404/0117	A	A9	MI	Respiratoria	Abril
180125/0171	B	B1	Nefrología	Genitourinaria	Enero
180222/0242	B	B2	UCIM	Respiratoria	Febrero
180129/0293	B	B3	TYO	Tejidos blandos	Enero
180215/0222	B	B4	UCIQ	Hemocultivo	Febrero
180121/0047	B	B5	UCIC	Respiratoria	Enero
180129/0043	B	B6	MI	Respiratoria	Enero
180219/0264	C	C1	MI	Respiratoria	Febrero
180129/0292	C	C2	TYO	Tejidos blandos	Enero
180209/0141	C	C3	Urología	Respiratoria	Febrero
180125/0205	C	C4	MI	Respiratoria	Enero
180116/0163	C	C5	Neurología	Diversa (LCR)	Enero
180308/0240	D	D1	Neurocirugía	Diversa (LCR)	Marzo
180615/0169	D	D2	UCIM	Genitourinaria	Junio
180605/0223	D	D3	Nefrología	Respiratoria	Junio
180622/0209	E	E1	MI	Hemocultivo	Junio
180620/0280	E	E2	MI	Hemocultivo	Junio
180622/0162	F	F1	UCIC	Respiratoria	Junio
180305/0260	F	F2	MI	Respiratoria	Marzo
180221/0226	G	G1	UCIM	Hemocultivo	Febrero
180214/0204	G	G2	UCIM	Hemocultivo	Febrero
180417/0194	H	H1	UCIM	Tejidos blandos	Abril
180322/0197	H	H2	UCIM	Genitourinaria	Marzo
180620/0279	I	I1	MI	Hemocultivo	Junio
180307/0003	J	J1	MI	Hemocultivo	Marzo
180215/0225	K	K1	UCIQ	Tejidos blandos	Febrero
180619/0233	L	L1	MI	Respiratoria	Junio
180327/0134	M	M1	MI	Genitourinaria	Marzo

El grupo C contó con cinco aislamientos (13.8 %) para los cuales se observa una distribución en cuatro servicios, los tipos de muestras fueron respiratorias y de tejidos blandos, su temporalidad también fue en enero y febrero, al igual que para el grupo B. El aislamiento denominado C5, que se muestra en la Tabla VII, se recuperó en el servicio de neurología y el tipo de muestra fue líquido cefalorraquídeo, llama la atención porque en el hospital, las menores tasas de resistencia son hacia los aminoglucósidos que requieren un abordaje diferente al resto de las infecciones y su preparación supone consideraciones especiales (Khan y cols., 2017).

El grupo clonal D incluyó tres aislamientos, que se distribuyeron en un igual número de servicios clínicos distintos, uno de ellos fue neurocirugía donde el aislamiento identificado en la Tabla VII como D1 guarda los mismos supuestos que el aislamiento C5 comentado con anterioridad. Los grupos que corresponden a las letras E, F, G y H presentaron todos dos aislamientos cada uno (5.5%), respectivamente.

Una imagen con una miniatura de las bandas se muestra en la Figura 4. Los cinco aislamientos solitarios identificados como I1, J1, K1, L1 y M1 se distribuyeron en el servicio de Medicina Interna y de la Unidad de Cuidados Intensivos Metabólicos en los meses de febrero, marzo y junio, recuperados de muestras de hemocultivos, genitourinarias, tejidos blandos y respiratorias. Es importante destacar que dos aislamientos fueron de hemocultivos, es decir, pese a que se pueden considerar aislamientos eventuales en el hospital, es decir no endémicos, ellos se comportaron como generadores de bacteremias, es decir, sin importar su endemidad se comportaron igual de infectantes que las cepas con más prevalencia dentro del hospital.

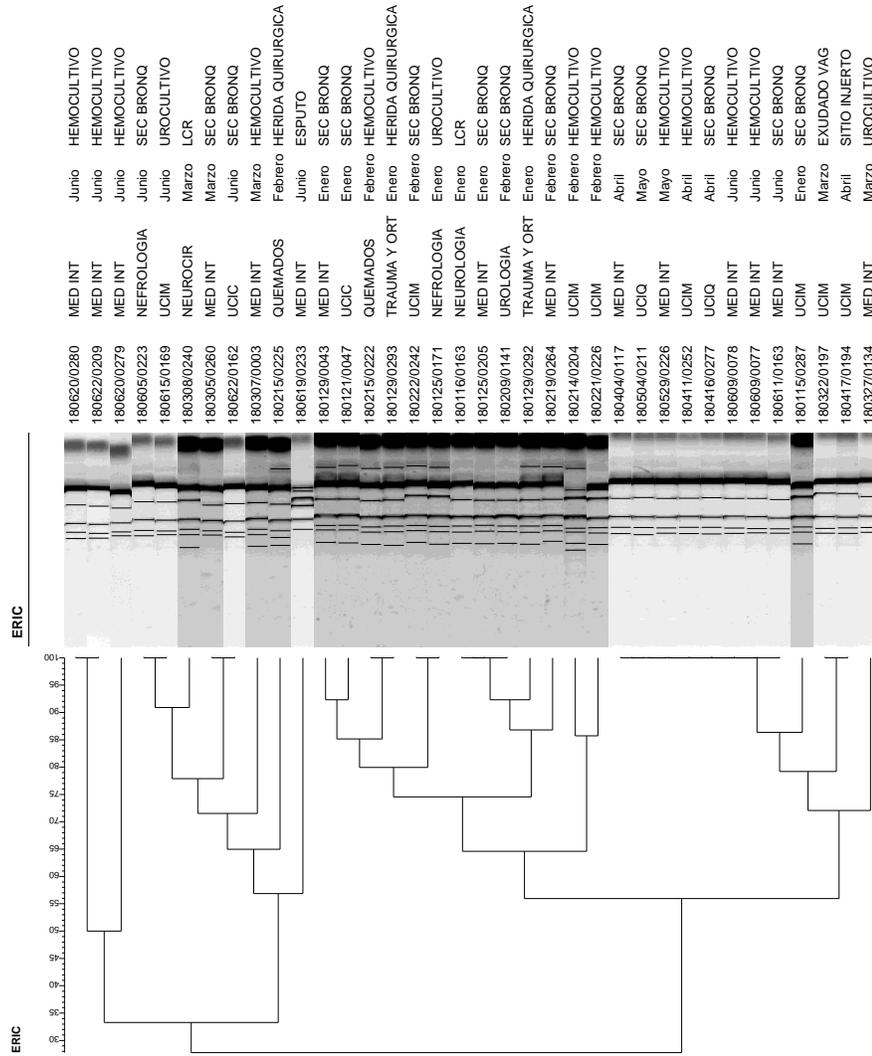
Nuestro objetivo de establecer si existe una o varias cepas de *A. baumannii* en la UMAE se ha cumplido. Hemos descrito un grupo de por lo menos ocho grupos diferentes. El grupo mayor incluye nueve aislamientos de los cuales ocho

compartieron el 100% de las bandas identificadas. Hasta donde la técnica de ERIC PCR puede distinguir, parecen ser clones de una misma cepa.

Dato interesante es que no tienen un origen común, fueron aislados de diversas áreas: Medicina Interna, UCIM y UCIQ. No hubo temporalidad asociada, puesto que se aislaron en los meses de enero, abril, mayo y junio; es decir, todo indica que no formaban parte de un brote nosocomial y el espécimen tampoco es común entre los aislamientos, la endemicidad del grupo A se debe de investigar con herramientas más exactas como los campos pulsados.

Los demás grupos no compartieron el 100% de genes. Sus similitudes en las bandas eran superiores a 80% pero no compartían todas las bandas. Ello lleva a suponer que, aunque no se pueden considerar clones, deben de tener un antecedente genético relacionado (ancestro). No obstante, los múltiples patrones de bandas, la mayor parte de las cepas estudiadas se comportaron como resistentes a carbapenémicos y tuvieron en general porcentajes muy altos de resistencia a los diferentes fármacos estudiados, un fenómeno visto en otras regiones del mundo y que se mencionan como una misma clona (un ejemplo clásico es la clona ST15) puede tener variación en su comportamiento por los elementos móviles (Diancourt y cols, 2010).

Ello puede suponer que las resistencias a los fármacos se puedan deber a factores genéticos que no necesariamente están en el cromosoma bacteriano si no en plásmidos que son elementos genéticos móviles, a estos elementos que pueden ser transposones, islas de resistencia y secuencias de inserción (Pagano y cols, 2016). A pesar de una gran variación por los genes estudiados, el comportamiento *in vitro* a los diferentes fármacos es muy parecido, lo que puede explicarse por patrones de presión generados por el uso intensivo de los diferentes fármacos en el hospital.



**Figura 4.** Dendrograma, con bandas, generado al utilizar el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación y el índice Dice para el análisis de perfiles de bandas generados mediante ERIC-PCR de primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii*.

Los aislamientos utilizados fueron primo aislamientos, es decir la primera bacteria que a un paciente se le identificó en el hospital. En teoría los primeros aislamientos bacterianos de pacientes no tienen tanta presión como aquellas infecciones que han sido producidas luego de tratamientos intensivos o esquemas prolongados de antibióticos; sin embargo en nuestro estudio se demuestra que se cuentan con escasas opciones terapéuticas para primo aislamientos de *A. baumannii*. Típicamente, las bacterias Gram negativas no fermentadoras se consideran patógenos oportunistas, es decir, suelen causar complicaciones en pacientes con largas estancias hospitalarias, sin embargo en este estudio se pone de manifiesto el riesgo de infectarse con una bacteria muy resistente desde el inicio de la estancia hospitalaria (García-Garmendia, 2001).

Respecto al cuestionamiento inicial, al utilizar una herramienta que permite verificar similitudes en elementos repetitivos de ADN, el presente estudio ha demostrado que existen diferentes cepas de *A. baumannii* en la institución. El grupo A incluyó la mayor cantidad de aislamientos (9, es decir 25% de la muestra) y constituyó el grupo más homogéneo en patrones de bandas. Es necesario indicar que pese a que los aislamientos de este grupo compartieron el 100% de los perfiles analizados tales aislamientos tuvieron comportamientos distintos a la resistencia de fármacos antimicrobianos.

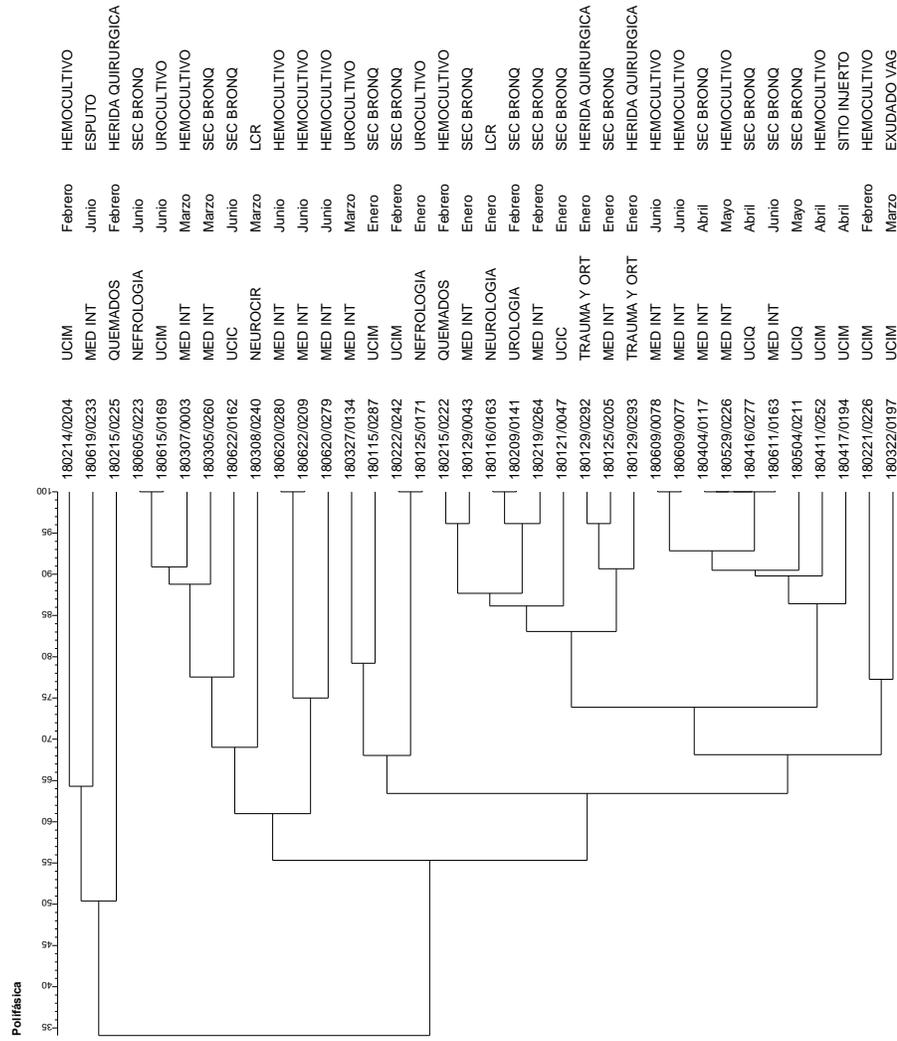
En el análisis de similitudes, utilizando UPGMA, se encontró escasa congruencia respecto al análisis de bandas obtenidas por ERIC-PCR. Las diferencias radican sobre todo en el comportamiento frente a aminoglucósidos y en menor medida a glicilciclina, por lo que sugerimos que las diferencias en las sensibilidades de fármacos pueden obedecer a otras variables no cromosómicas, incluso se cuenta con evidencia de que los sistemas automatizados presentan problemáticas al momento de identificar la sensibilidad a ese grupo de fármacos (Sunkyung y cols., 2010).

A diferencia de lo reportado en Estados Unidos de Norte América (Karlowsky y cols, 2003) en el presente trabajo se detectó un mejor patrón de susceptibilidad antimicrobiana para las áreas críticas que para las áreas no críticas siendo nuevamente los aminoglucósidos los fármacos con mejor susceptibilidad. Pese a que en las terapias intensivas se tienen pacientes con más comorbilidades y se suele ser más invasivo, se observó, en general, mayor número (el doble de aislamientos) para un área con respecto de la otra, con un claro predominio de patrones de susceptibilidad menos satisfactorios en las áreas no críticas.

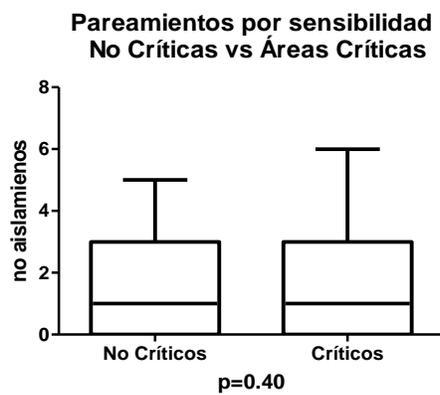
Una taxonomía polifásica (figura 5), permitió observar que el total de aislamientos componen seis grupos, sin embargo no existe una variable como mes de aislamiento, servicio clínico, tipo de muestra o resistencia que corresponda completamente con perfiles de bandas generados por ERIC-PCR.

Ello sugiere que no se trata de una fuente única como reservorio de la bacteria y se abona a la idea de que existen múltiples fuentes, desde contaminaciones cruzadas entre diferentes servicios y a través del tiempo para diferentes sitios o bien existen otros mecanismos como podría ser la autocolonización de los pacientes a través del empleo y sobre uso de los antibióticos como ha sucedido con otros pacientes como el paciente con quemaduras (Barret, 2003).

La falta de asociación estadística (figura 6) sobre posibles diferencias entre los pacientes de áreas críticas y las no críticas es contrario a la lógica de que pacientes más complicados, en este caso, las terapias; desarrollarán infecciones más agresivas por su patrón de resistencia a los antibióticos (Xie y cols, 2014). La clona más común (grupo A, Figura 3) puede deberse a que existe un patrón endémico de esa cepa, que se manifiesta y persiste por meses. Se ha reportado que en tales situaciones la portación fecal en el hospital puede ser hasta en el 40 % de los pacientes (Gobernado, 2012). La portación ha sido descrita en humanos e incluso en animales de granja donde incluso la carbapenemasa OXA-23, que



**Figura 5.** Dendrograma generado al utilizar el método de apareamiento por media aritmética sin ponderación para el análisis de perfiles de bandas generados mediante ERIC-PCR y resultados de pruebas de susceptibilidad a los antibióticos de primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii*.



**Figura 6.** Comparación en los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos de primo aislamientos de *Acinetobacter baumannii* recuperados de áreas críticas y no críticas.

también ha sido descrita en nuestro país se identificó en el ganado bovino de Bélgica y Francia (Webb y cols., 2016), por lo que la bacteria puede persistir en sitios inaccesibles para la desinfección.

En algunos hospitales estadounidenses, británicos y españoles, se ha propuesto realizar hisopado rectal de pacientes para el aislamiento e identificación de bacterias productoras de carbapenemasas o realizar la detección genética con sondas, como una medida de contención; esta medida puede ser de utilidad en la prevención de infecciones y de gran apoyo por parte del laboratorio de microbiología (Tato y cols., 2016).

## CONCLUSIONES

*Acinetobacter baumannii* en el Hospital de Especialidades No.2 UMAE “Luis Donaldo Colosio Murrieta” puede ser considerado un problema policlonal, ya que en el presente estudio se identificaron por lo menos 13 cepas con características genéticas diferentes mediante ERIC-PCR. De esas 13 cepas las clonas A, B y C concentran la mayor parte de los aislamientos (55%) sin que se tenga una distribución por servicios, muestras o temporalidad asociada. Así, el presente trabajo permite establecer la multiplicidad de cepas de *A. baumannii* y verifica que el hospital cuenta con más del 80% de los aislamientos resistentes a carbapenémicos, lo que los podría catalogar como *Acinetobacter baumannii* XDR. Un número importante de cepas provino de sitios anatómicos que por definición deben de ser estériles como la sangre y el líquido cefalorraquídeo, lo que constituye una amenaza a la seguridad de los pacientes. Se demuestra que existe una distribución de las clonas por múltiples servicios en todo el hospital; sin distinción del tipo clonal en su mayoría existe un fenotipo de resistencia a las opciones terapéuticas recomendadas, como es el caso de los carbapenémicos. Los aislamientos no tuvieron una distribución temporal especial, su distribución estadística no permite concluir que se trate de un brote epidémico. Ningún fármaco de los estudiados se debería de usar como tratamiento empírico, al tratarse de una versión XDR la recomendación podría ser el uso de tigeciclina o colistina, sin embargo, para el primero se observó una sensibilidad de apenas 21.4 % en áreas críticas y 13.6 % en no críticas. El alto porcentaje de muestras de origen respiratorio podría significar colonización, sin embargo la segunda muestra más común fueron hemocultivos donde esta opción no es posible por no existir colonización del torrente sanguíneo. Los hemocultivos con aislamientos de *A. baumannii* denotan que la bacteria muestra sus propiedades patogénicas en los pacientes y debería de ser un problema prioritario para la institución participante. Una posible dirección hacia la contención del problema será el

escrutinio de los pacientes a su llegada al hospital, aunque esta investigación permite establecer la gran diversidad genética de un mismo patógeno, no puede establecer el origen de tales microorganismos. Para el grupo clonal A se puede asumir que es poco probable que 8 pacientes compartan el 100% de las bandas analizadas y hayan coincidido en el hospital; una explicación más sencilla es que los pacientes la adquirieron en el hospital, sin embargo, para el resto de los aislamientos donde no hay concordancia al 100% de las bandas y se demuestran 12 tipos distintos de secuencias genéticas es lógico suponer que ellos pueden ser colonizantes del hospital, de los usuarios o del personal o bien que los pacientes ya portaban la bacteria y se fueron seleccionando mediante el uso de antimicrobianos o disrupción de las barreras como catéteres, sondas, ventiladores y procesos invasivos como sucede en el paciente quemado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alcántar-Curiel, MD, García-Torres, LF, González-Chávez, MI, Morfín-Otero, R, Gayosso-Vázquez, C, Jarillo-Quijada, MD, et al. (2014). Molecular mechanisms associated with nosocomial Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Mexico. *Archives of Medical Research*. 45(7): 553–560. doi:10.1016/j.arcmed.2014.10.006
- Aljindan R, Khaldoon A, Nasreldin E. (2018). ERIC-PCR genotyping of *Acinetobacter baumannii* isolated from different clinical specimens. *Saudi Journal of Medical Sciences*. (6)13-7.
- Aminov RI. (2011). Horizontal gene exchange in environmental microbiota. *Frontiers in Microbiology* 2:158. doi: 10.3389/fmicb.2011.00158.
- Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. (1999). The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. (96):1152–1156
- Barret P. (2003). Cronología de la colonización bacteriana en grandes quemados: ¿es el aislamiento estricto necesario? [Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica](#). 21(10):552-6.
- Cabral AB, Melo R de C, Maciel MA, Lopes AC. (2012). Multidrug resistance genes, including *blaKPC* and *blaCTX-M-2*, among *Klebsiella pneumoniae* isolated in Recife, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 45(5):572-578.
- Chopra T, Marchaim D, Awali RA, Krishna A, Johnson P, Tansek R, et al. (2013). Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam

- on clinical outcomes. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 57(12):6270-5. doi: 10.1128/AAC.01520-13.
- Cheng K, Chui H, Domish L, Hernandez D, Wang G. (2016). Recent development of mass spectrometry and proteomics applications in identification and typing of bacteria. *Proteomics Clinical Applications*. 10(4):346-57.
- CLSI. (2009). Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; approved guideline. 3rd ed. CLSI document M39-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- CLSI. (2018). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Approved standard M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Costello SE, Gales AC, Morfín-Otero R, Jones RN, Castanheira M. (2016). Mechanisms of Resistance, Clonal expansion, and increasing prevalence of *Acinetobacter baumannii* Strains Displaying Elevated Tigecycline MIC Values in Latin America. *Microbial Drug Resistance*. 22 (4): 253-258.
- Davies J, Davies D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 74(3): 417-433. doi:10.1128/mnbr.00016-10.
- DeAntonio R, Amador S, Bunge EM, Eeuwijk J, Prado-Cohrs D, Nieto Guevara J, Ortega-Barria E (2018). Vaccination herd effect experience in Latin America: a systematic literature review. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 15(1):49–71. doi:10.1080/21645515.2018.1514225.
- Diancourt L, Passet V, Nemec A, Dijkshoorn L, Brisse S. (2010). The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS One*. 7(5):e10034. doi: 10.1371/journal.pone.0010034.

- Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. (2008). An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*. (5): 939-951. doi: 10.1038/nmicrol789.
- Dik JH, Poelman R, Friedrich AW, Niesters H, Rossen, J, Sinha B. (2017). Integrated stewardship model comprising antimicrobial, infection prevention, and diagnostic stewardship (AID Stewardship). *Journal of Clinical Microbiology*. 55 (11): 3306-3307.
- Durante-Mangoni E, Zarrilli R. (2011). Global spread of drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: molecular epidemiology and management of antimicrobial resistance. *Future Microbiology*. 6(4): 407–422. doi:10.2217/fmb.11.23.
- Durmaz S, Bal EB, Gunaydin M, Yula E, Percin D. (2015) Detection of  $\beta$ -lactamase genes, ERIC-PCR typing and phylogenetic groups of ESBL producing quinolone resistant clinical *Escherichia coli* isolates. *Biomedical Research*. 26 (1):43-50.
- Ecker DJ, Drader JJ, Gutierrez J, Gutierrez A, Hannis JC, Schink A, Hofstadler SA. (2006). The Ibis T5000 Universal Biosensor: An Automated Platform for Pathogen Identification and Strain Typing. *JALA: Journal of the Association for Laboratory Automation*. 11(6):341–351. <https://doi.org/10.1016/j.jala.2006.09.001>.
- Eijkelkamp BA, Stroehner UH, Hassan KA, Paulsen IT, Brown MH. (2014). Comparative analysis of surface-exposed virulence factors of *Acinetobacter baumannii*. *BMC genomics*, 15(1):1020. doi:10.1186/1471-2164-15-1020.
- Ellis D, Cohen B, Liu J, Larson E. (2015). Risk factors for hospital-acquired antimicrobial-resistant infection caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Resistance Infection Control*. 9(4):40. doi: 10.1186/s13756-015-0083-2.

- Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas MV. (2016). The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 15(3):277–297. doi:10.1080/14787210.2017.1268918.
- Freitas DY, Araújo S, Folador A, Ramos R, Azevedo J, Tação M, Silva A, Henriques I et al. (2019). Extended spectrum Beta-Lactamase-Producing Gram-Negative bacteria recovered from an Amazonian lake near the City of Belém, Brazil. *Frontiers in Microbiology*. 10: 364. doi:10.3389/fmicb.2019.00364.
- Fu KP, Neu HC. (1978). Piperacillin, a new penicillin active against many bacteria resistant to other penicillins. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 13(3):358-67.
- Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. (2012). Antimicrobial resistance among Gram negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. (73): 354–360.
- García-Garmendia J, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez F, Pérez-Paredes C, Barrero-Almodóvar AE, Gili-Miner M. (2001). Risk Factors for *Acinetobacter baumannii* Nosocomial Bacteremia in Critically Ill Patients: A Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 33(7):939–946. doi:10.1086/322584.
- Ghasemi A, Zahediasl S. (2012). Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 10(2): 486-9.
- Gobernado SM. (2012). *Acinetobacter baumannii*. ¿Un oportunista fuera de lugar? *Medicina Clínica*. 138(5): 204–206. doi:10.1016/j.medcli.2011.09.023.

- Geisinger E, Isberg RR. (2015). Antibiotic Modulation of Capsular Exopolysaccharide and Virulence in *Acinetobacter baumannii*. PLoS Pathogens. 11 (2): e1004691. doi: 10.1371/journal.ppat.1004691.
- Go E, Urban C, Burns J, Mariano N, Mosinka-Snipas K, Rahal J, Eisner W, et al. (1994). Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. The Lancet. 344(8933), 1329–1332. doi:10.1016/s0140-6736 (94)90694-7.
- Hamada Y, Sutherland CA, Nicolau DP. (2015). Impact of Revised Cefepime CLSI Breakpoints on *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Susceptibility and Potential Impact If Applied to *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Clinical Microbiology. 53(5):1712-1714. doi: 10.1128/JCM.03652-14.
- Henriksen SD. (1973). *Moraxella*, *Acinetobacter*, and the *Mimeae*. Bacteriological Reviews. 37 (4):522-561.
- Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. (2012). *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. Virulence. 3(3): 243-50.
- Ibero-Esparza C, Regidor-Sanz E, Díaz-Pedroche C, García de Casasola G. (2010). Si fiebre, ¿hemocultivos? Revista Clínica Española. 210(11):559–566. doi:10.1016/j.rce.2010.05.017.
- Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. (2003). Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. Antimicrobial Agents Chemotherapy. 47(5):1681-8. doi: 10.1128/AAC.47.5.1681-1688.2003.
- Khan SA, Waqas M, Siddiqui UT, Shamim MS, Nathani KR, Jooma R, Mehmood F. (2017). Intrathecal and intraventricular antibiotics for postoperative Gram-

- negative meningitis and ventriculitis. *Surgical neurology international*. (8):226. doi:10.4103/sni.sni\_81\_17.
- Kim BN, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, Paterson DL. (2009). Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infectious Disease*. 9(4):245-55. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70055-6.
- Kirov G, Nikolov I, Georgieva L, Moskvina V, Owen M, O'Donovan M. (2006). Pooled DNA genotyping in Affymetrix SNP genotyping arrays. *BMC Genomics*. 7(1): 27. doi:10.1186/1471-2164-7-27.
- Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. (2012). A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Reports*. 127(1): 4-22.
- Leclercq R, Cantón R, Brown DF, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. (2013). *Clinical Microbiology and Infection*. 19(2):141-60. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x.
- Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, Cha CJ, Jeong BC. et al. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. (7):55. doi:10.3389/fcimb.2017.00055.
- Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Castañeda C, Kawai K. (2014). Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 20(5):416–423. doi:10.1111/1469-0691.12363.
- Llaca-Díaz JM, Mendoza-Olazarán S, Camacho-Ortiz A, Flores S, Garza-González E. (2012). One-Year surveillance of ESKAPE pathogens in an Intensive Care Unit of Monterrey, Mexico. *Chemotherapy*. (58):475–481.

- [Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL](#). (2007). Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. *Clinical Infectious Diseases*. 44(3):357–363, <https://doi.org/10.1086/510590>.
- Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. (2010). Multidrug resistant acinetobacter. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2(3):291-304. doi: 10.4103/0974-777X.68538.
- Mancilla-Rojano J, Castro-Jaimes S, Ochoa SA, Bobadilla Del Valle M, Luna-Pineda VM, Bustos P, Laris-González A, Arellano-Galindo J, Parra-Ortega I, Hernández-Castro R, Cevallos MA, Xicohtencatl-Cortes J, et al. (2019). Whole-genome sequences of five *Acinetobacter baumannii* strains from a child with Leukemia M2. *Frontiers in Microbiology*. 10:132. doi:10.3389/fmicb.2019.00132.
- Mathers CD, Loncar D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 3(11): e442.
- Messacar R, Parker SK, Todd JK, Dominguez SR. (2017). Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: the role of diagnostic and antimicrobial stewardship. *Journal of Clinical Microbiology*. 55(3): 715-723.
- Moniri R, Farahani RK, Shajari G, Shirazi MN, Ghasemi A. (2010). Molecular epidemiology of aminoglycosides resistance in *Acinetobacter* spp. With emergence of multidrug-resistant strains. *Iran Journal of Public Health*. 39(2):63-8.
- Morfín-Otero R., Alcántar-Curiel MD, Rocha MJ, Alpuche-Aranda CM, Santos-Preciado JI, Gayosso-Vázquez C, et al. (2013). *Acinetobacter baumannii* infections in a tertiary care hospital in Mexico over the past 13 years. *Chemotherapy*. 59(1): 57–65. doi:10.1159/000351098.

- Murray EC, Marek A, Thomson PE, Coia JE. (2015). Gram-negative bacteraemia in haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 30(7):1202–1208. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv205>.
- Nutman A, Glick R, Temkin E, Hoshen M, Edgar R, Braun T, Carmeli Y. (2014). A case-control study to identify predictors of 14-day mortality following carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infection*. 20(12): O1028–O1034. doi:10.1111/1469-0691.12716.
- Okumura LM, Veroneze I, Burgardt CI, Fragoso MF. (2016). Effects of a computerized provider order entry and a clinical decision support system to improve cefazolin use in surgical prophylaxis: a cost saving analysis. *Pharmacy Practice (Granada)*. 14(3):717. doi:10.18549/PharmPract.2016.03.717.
- Pagano M, Martins AF, Barth AL. (2016). Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Brazilian Journal of Microbiology*. 47(4):785-792. doi: 10.1016/j.bjm.2016.06.005.
- Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. (2018). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 31:4. doi:10.1128/cmr.00088-17.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 21(3): 538-582.
- Reboli AC, Houston ED, Monteforte JS, Wood CA, Hamill RJ. (1994). Discrimination of epidemic and sporadic Isolates of *Acinetobacter baumannii* by Repetitive Element PCR-Mediated DNA Fingerprinting. *Journal of Clinical Microbiology*. 32(11): 2635-2640.
- Rello J, Kalwaje Eshwara V, Lagunes L, Alves J, Wunderink RG, Conway-Morris A, et al. (2018). A global priority list of the TOp TEn resistant Microorganisms

- (TOTEM) study at intensive care: a prioritization exercise based on multi-criteria decision analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 38(2):319-323. doi:10.1007/s10096-018-3428-y.
- Riley W. (2015). *Acinetobacter* and *Moraxella*. 12. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Volumen 1. Willey (editorial) 1286-1290.
- Robinson P, Carzino R, Armstrong D, Olinsky A. (2003). *Pseudomonas* cross-infection from cystic fibrosis patients to non-cystic fibrosis patients: implications for inpatient care of respiratory patients. *Journal of Clinical Microbiology*. 41(12):5741. doi: 10.1128/JCM.41.12.5741.2003.
- Roca I, Espinal P, Vila-Farrés X, Vila J. (2012). The *Acinetobacter baumannii* Oxymoron: Commensal hospital dweller turned Pan-Drug-Resistant Menace. *Frontiers in Microbiology*. (3):148. doi:10.3389/fmicb.2012.00148.
- Rosales-Reyes R, Gayosso-Vázquez C, Fernández-Vázquez JL, Jarillo-Quijada MD, Rivera-Benítez C, Santos-Preciado JI, Alcántar-Curiel MD. (2017). Virulence profiles and innate immune responses against highly lethal, multidrug-resistant nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* from a tertiary care hospital in Mexico. *PloS one*. 12(8): e0182899. doi:10.1371/journal.pone.0182899.
- Spellberg B, Bonomo RA. (2015). Combination therapy for extreme drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Ready for prime time? *Critical Care Medicine*. 43(6): 1332-4.
- Spencer JJ, Pitts RE, Pearson RA, King LB. (2018). The effects of antimicrobial peptides WAM-1 and LL-37 on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pathogens and Disease*. (76):2. doi:10.1093/femspd/fty007.

- Sunkyung J, Jin Y, Sang S, Kang P, Dong J, Kyungja H, Yeon-Joon. (2010). False susceptibility to amikacin by VITEK 2 in *Acinetobacter baumannii* harboring *armA*. *Annals of Clinical Laboratory Sciences*. (40):167-171.
- Tato M, Ruiz-Garbajosa P, Traczewski M, Dodgson A, McEwan A, Humphries R, Hindler J, Veltman J, Wang H, et al. (2016). Multisite evaluation of Cepheid Xpert Carba-R assay for detection of carbapenemase-producing organisms in rectal swabs. *Journal of Clinical Microbiology*. 54(7): 1814-1819.
- Tavares L, de Vasconcellos FM, de Sousa WV, Rocchetti TT, Mondelli AL, Ferreira AM, Camargo CH, et al. (2019). Emergence and Persistence of High-Risk Clones Among MDR and XDR *A. baumannii* at a Brazilian Teaching Hospital. *Frontiers in Microbiology*. (9):2898. doi:10.3389/fmicb.2018.02898.
- Tena D, Martínez NM, Oteo J, Sáez D, Vindel A, Azañedo, et al. (2013). Outbreak of Multiresistant OXA-24- and OXA-51-Producing *Acinetobacter baumannii* in an Internal Medicine Ward. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 66(4):323-326.
- Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA., Murray BE, Persing DH, Swaminathan B. (1995). Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *Journal of Clinical Microbiology*. 33(9): 33-2239.
- Ventola CL. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*. 40(5): 344-352.
- Villalón P, Valdezate S, Cabezas T, Ortega M, Garrido N, Vindel A, Medina-Pascual MJ, et al. (2015). Endemic and epidemic *Acinetobacter baumannii* clones: a twelve-year study in a tertiary care hospital. *BMC microbiology*. (15):47. doi:10.1186/s12866-015-0383-y.

- Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, et al. (1998). Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: Microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med.* (129):182–189. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00003.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, et al. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in Intensive Care Units. *Journal of American Medical Association.* 302 (21):2323-2339 doi:10.1001/jama.2009.1754.
- Webb HE, Bugarel M, den Bakker HC, Nightingale KK, Granier SA, Scott HM, Loneragan GH. (2016). Carbapenem-resistant bacteria recovered from faeces of dairy cattle in the High Plains Region of the USA. *PloS one.* 11(1): e0147363. doi:10.1371/journal.pone.0147363.
- Webber BS, Hardin CM, Feldman M. (2016). Pathogenic *Acinetobacter*: from the Cell Surface to Infinity and Beyond. *Journal of Bacteriology.* 198(6): 880:887.
- Wendel AF, Malecki M, Otchwemah R, Tellez-Castillo CJ, Sakka SG, Mattner F. (2018). One-year molecular surveillance of carbapenem-susceptible *A. baumannii* on a German Intensive care Unit: diversity or clonality. *Antimicrobial Resistance and Infection Control.* (7):145. doi:10.1186/s13756-018-0436-8.
- Willyard C. (2017). Drug-resistant bacteria ranked. World Health Organization hopes list will drive development of much-needed antibiotics. *Nature.* (543):15.  
[http://opentextmining.org/polopoly\\_fs/1.21550.1488391483!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/nature.2017.21550.pdf](http://opentextmining.org/polopoly_fs/1.21550.1488391483!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/nature.2017.21550.pdf)
- Wilson LA, Sharp PM. 2006. Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus (ERIC) Sequences in *Escherichia coli*: Evolution and Implications for ERIC-PCR. *Molecular Biology and Evolution.* (6): 1156-1168.

Xie J, Ma X, Huang Y, Mo M, Guo F, Yang Y, Qiu H. (2014). Value of American Thoracic Society guidelines in predicting infection or colonization with multidrug-resistant organisms in critically ill patients. PLoS One. 9(3):e89687. doi: 10.1371/journal.pone.0089687.

## APÉNDICE

### Dictamen Registro R-2018-2602-005

30/1/2018

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



#### Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **2602** con número de registro **13 CI 26 018 197** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES NUM 2 LUIS DONALDO COLOSIO MURRIETA, CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE

FECHA **Martes, 30 de enero de 2018.**

**DR. JESUS ABRAHAM AGUILAR CAMPOS**  
**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Prevalencia, caracterización fenotípica y genotípica de Acinetobacter baumannii como agente de infección en un hospital de 3er Nivel del IMSS**

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro  
R-2018-2602-005

ATENTAMENTE

**DR. MARIANO PADILLA MENDOZA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2602

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL